

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

فَوْن

دکتر صوفی آبادی

۱۳۹۴

خون

- پلاسما ۵۵ درصد خون را تشکیل می دهد.
- سلولهای خونی ۴۵ درصد خون را تشکیل می دهد.

خون

از دو جزء یعنی پلاسما و سلول تشکیل شده و عناصر سلولی در پلاسما معلقند، حجم کل خون بدن حدود ۸ درصد وزن بدن است. به درصدی از حجم خون را که سلولها (گلبول قرمز) تشکیل می دهند هماتوکریت گویند

که مقدار طبیعی آن در مردان ۴۲ و در زنان ۳۸ درصد است

بخش مایع خون بوده و شامل: آب ۹۱، پروتئین ۸-۶، املاح ۸/۰، لیپیدها ۶/۰، گلوکز ۱/۰، (درصد) و حاوی مواد دفعی مثل: اوره، کراتینین، اسید اوریک و اسیدهای آلی و غیر دفعی مانند: اسیدهای آمینه، هورمون‌ها و... می باشد. رنگ پلاسما بعلت وجود مقادیر کمی بیلیروبین و رنگدانه های دیگر زرد است. اگر ماده ضد انعقاد به آن نیفزاییم مایعی که باقی می ماند سرم نام دارد که فاقد فاکتورهای انعقادی + سروتونین بالاست

هپاتیت و تیئمی:

در بی غذایی طولانی و سندرومهای سوئی جذب و در بیماریهای کبدی و نفروز کلیوی غلظت پروتئینهای پلاسما پایین است. ندرتا ممکن است کمبود یک پروتئین پلاسما مادرزادی باشد مثل آفیروژنمی که مشخصه آن لخته نشدن خون است. غالب پروتئینهای پلاسما توسط کبد سنتز می شود

اعمال خون

- ۱- انتقالی: انتقال اکسیژن و مواد غذایی به بافتها
- ۲- کمک به دفع مواد زائد
- ۳- حفاظتی: دفاع در برابر میکروارگانیسم ها
- ۴- تنظیمی: کمک به تنظیم دما، PH و حجم مایعات بدن

تولید سلولهای خونی

سلولهای خونی، در مغز استخوان از سلولهای بنیادی خونساز چند توانی (*PHSC*) مشتق می شوند، این سلولها به تدریج به سلولهای ریشه ای (بنیادی) متعهد (سلولهای پیش ساز) که مسئول ایجاد یک یا چند رده خاص خونی هستند متمایز می شوند. ۷۵٪ سلولهای مغز استخوان سلول میلوئیدی تولید کننده لکوسیت هستند و ۲۵٪ به گلبول قرمز تعلق دارند.

تکثیر و تمایز سلولهای ریشه ای و متعهد

توسط پروتئین های القاء کننده رشد و القاء کننده تمایز
مانند اریتروپویتین، اینترلوکین-۳ و برخی دیگر از
انواع فاکتورها محرک کولونی، اینترلوکین ها که عمدتاً
از سلولهای اندوتلیال، فیرو بلاست ماکروفاژ،
لنفوسیت و ... ترشح می شوند، صورت می گیرد.
سلولهای بنیادی مغز استخوان منبع استئوکلاست و
ماست سل هاو.. نیز هستند

Hemopoietic Growth Factors = *Regulate differentiation & proliferation*

Erythropoietin (EPO) produced by the *kidneys* stimulates RBC production

2 . Thrombopoietin (TPO) hormone from *liver* stimulates platelet formation

3 . Cytokines & interleukin to stimulate proliferation in other marrow cells

4 . colony-stimulating factor (CSF) stimulate *WBC* production

محل تولید سلولهای خونی

سلولهای خونی در سه ماهه اول دوران جنینی در کیسه زرده، در سه ماهه دوم در کبد و طحال و غدد لنفاوی و در سه ماهه سوم و بعد از آن در مغز استخوان تولید می شوند. تا ۵ سالگی همه استخوانها قادر به تولید بوده ولی پس از ۲۰ سالگی خونسازی در استخوانهای اسفنجی مانند ستون فقرات (مهره ها) دنده ها و استخوانهای لگن و جناغ سینه انجام می شود. در بی‌ماری‌هایی که مغز استخوان منهدم یا فیبروز شود خونسازی خارج از مغز استخوان ممکن است روی دهد

محل سنتز گلبولهای قرمز

- در هفته های اول بارداری، گویچه های سرخ هسته دار در **کیسه زرده** تولید می شود.
- در سه ماهه دوم بارداری **کبد** و در حد کمتری **طحال** مسئول تولید گلبولهای قرمز می باشد.
- در ماه آخر بارداری و بعد از تولد در **مغز استخوان** ساخته می شود.

اریتروسیت (گلبولهای قرمز)

- اریتروسیت ها سلولهای دیسک مانند معقر الطرفینی هستند .
- دارای هموگلوبین بوده و در اتصال با اکسیژن قرمز رنگ و در محیط بدون اکسیژن به رنگ آبی تیره در می آیند .
- نقش مهمی در انتقال اکسیژن و انیدرید کربنیک بازی می کنند .
- مقدار طبیعی آن در مردان $2/5$ میلیون و در زنان $7/4$ میلیون سلول در هر میکرولیتر است.



Erythrocyte

گلبول های قرمز خون

گلبولهای قرمز، سلولهای مدور و مقعرالطرفین هستند با قطر $8/7$ میکرون ، و حجم متوسط $90 - 95$ میکرومتر مکعب . این گویچه ها دارای قدرت تغلیظ هموگلوبین در مایع داخل سلولی تا حدود 34 گرم / دسی لیتر هستند. شکل صفحه مانند و خاصیت انعطاف پذیری غشاء این سلولها به آنها اجازه عبور از مویرگهای باریک را می دهد. مقدار متوسط گلبولهای قرمز در هر میلی لیتر مکعب خون آقایان $2/5$ میلیون و در بانوان $7/4$ میلیون می باشد (± 300000). گلبولهای قرمز 3 وظیفه دارند:

- ۱- حمل اکسیژن از ریه ها به بافتها به کمک هموگلوبین.
- ۲- حاوی آنزیم انیدراز کربنیک بوده که واکنش ترکیب آب و دی اکسید کربن را تسریع می کند.
- ۳- هموگلوبین مانند سایر پروتئین های خون یک تامپون قوی بحساب می آید.

مراحل سنتز کلبول قرمز

سلول ریشه ای متعهد مسئول ساخت اریتروسیت ، "واحد کلونی ساز اریتروسیت" ($CFu-E$) نامیده می شود که در صورت تحریک مناسب تعدادی سلول پرواریترو بلاست می سازد این سلولها چندین بار تقسیم شده و اریترو بلاست بازوفیل را می سازند که در آنها هموگلوبین سازی شروع و ادامه می یابد تا جایی که هسته کوچک شده و نهایتاً از سلول خارج می شود. حال به این سلولها رتیکولوسیت گفته می شود. رتیکولوسیت ها بتدریج از مغز استخوان وارد مویرگهای خونی شده و پس از ۲-۱ روز، با از دست دادن ارگانلهای خود مثل دستگاه گلژی، میتوکندری و ... به اریتروسیت بالغ تبدیل می شوند. رتیکولوسیت فرم نابالغ اریتروسیت در گردش خون است، رتیکولوسیتها عمر بسیار کمی دارند و به همین دلیل غلظت آنها در خون کمتر از یک درصد است. بالا بودن رتیکولوسیت خون می تواند بیانگر بیماریهای نظیر سرطان مغز استخوان باشد

منشاء سلولی گویچه های سرخ

همه سلولهای خونی از سلولهای مادر خونساز چند کاره بوجود می آیند. تکثیر و تمایز این سلولها بوسیله القاکننده های رشد و تمایز (نظیر اینترلوکین III) کنترل می شود.

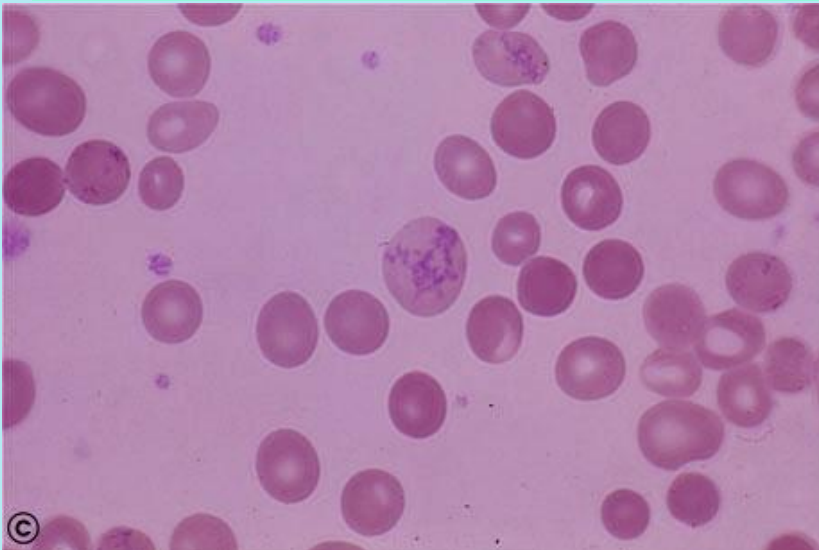
پرواریترو بلاست از سلولهای مادر CFU-E منشاء می گیرند . سلولهای تقسیم اول اریترو بلاست های بازوفیلی نامیده می شوند، سپس این سلولها با تغلیظ هموگلوبین به اریترو بلاست پلی کروماتوفیل تبدیل می شوند .

هسته این سلولها بر اثر متراکم شدن کوچک گشته و از سلول به خارج رانده می شود و شبکه آندوپلاسمیک جذب می شود سلول در این مرحله رتیکولوسیت نامیده می شود.

رتیکولوسیتها وارد گردش خون شده و پس از ۱ تا ۲ روز بالغ شده و اریتروسیت نامیده می شود.

رتیکولوسیت

رتیکولوسیت فرم نابالغ اریتروسیت در گردش خون است، رتیکولوسیتها عمر بسیار کمی دارند و به همین دلیل غلظت آنها در خون کمتر از یک درصد است. بالا بودن رتیکولوسیت خون می تواند بیانگر بیماریهایی نظیر سرطان مغز استخوان باشد.



reticulocytes

تنظیم تولید گلبول قرمز

اکسیژناسیون بافتی تنظیم کننده اصلی گلبول قرمز است، یعنی به هر علتی که اکسیژن رسانی بافتی کاهش یابد تولید گلبول قرمز افزایش خواهد یافت در پاسخ به هیپوکسی بافتی کلیه ها (۹۰٪) و بمقدار کم کبد اریتروپویتین ترشح می کنند این هورمون گلیکوپروتئینی با اثر تأخیری بر مغز استخوان، تکثیر و تمایز رده گلبول قرمز را تسریع خواهد کرد. در نارسائی کلیوی ترشح اریتروپویتین کم شده و کم خونی ایجاد می شود. اریتروپویتین بیشترین گیرنده را که از نوع تیروزیل کی نازی بوده و سیستم جک-استت و رونویسی ژنی را فعال می کنند را بر روی سلولهای پیش ساز *CFu-E* دارد

خونسازی غیر موثر: بطور

عادی ۱۵٪ پیش سازهای اریتروئیدی به گلبول قرمز بالغ تبدیلی نمی شوند. اگر این میزان افزایش یابد به آن خونسازی غیر موثر گویند مثلاً در برخی از کم خونی ها وجود دارد

بلوغ گلبول قرمز

میزان تولید و بلوغ گلبول قرمز به وضعیت تغذیه ای فرد بستگی داشته و دو ویتامین B_{12} و اسید فولیک در این امر دخالت دارند. این دو ویتامین در ساخت تیمیدین تری فسفات که از واحدهای ساختمانی ملکول DNA است ضروری اند، فقدان هر یک سنتز DNA و بلوغ و تقسیم هسته را مختل می کند در حالیکه سنتز پروتئین ادامه می یابد، حاصل کار تولید سلولهای بزرگتر از حد طبیعی (ماکروسیت) و با اشکال غیر طبعی است که غشائی شکننده داشته و در گردش خون سریع تر تخریب می شوند.

جذب ویتامین B_{12} در ایلئوم به کمک "فاکتور داخلی" صورت می گیرد که از سلولهای جداری معده ترشح می شود. فاکتور داخلی این ویتامین را در برابر آنزیم های روده ای حفظ کرده و با ایجاد کمپلکس با آن موجب جذب روده ای آن می شود ویتامین B_{12} پس از جذب در کبد ذخیره می گردد (۱ گرم) و میزان ذخیره آن برای ۴-۳ سال کافی است. اختلال در جذب B_{12} مثلاً در آتروفی مخاط معده منجر به "کم خونی کشنده" می شود.

پختن مواد غذایی و مصرف الکل موجب تخریب اسیدفولیک شده و برخی از اختلالات جذبی هم مثل اسپرو، جذب آن را مختل می کنند

شکندگی گلبول قرمز

سلولها در محلولهای هیپوتونیک متورم می شوند این سلول نیز در محیطهای هیپوتونیک متورم و با از دست دادن شکل صفحه ای کروی شده و بتدریج همولیز و هموگلوبین خود را از دست می دهد. در بیماری اسفروسیتوز ارثی سلولها آسانتر همولیز می گردند این بیماری از شایع ترین کم خونی های ارثی است که به علت اختلال در اسکلت پروتئینی غشا مثل پروتئین اسپکترین ایجاد می شود. گویچه قرمز می تواند توسط برخی از عفونتها و یا داروها نیز لیز شود که این استعداد با کمبود **G6PD** افزایش می یابد

تنظیم تولید گویچه های سرخ

- **فقر اکسیژن و هیپوکسی** بافتی اصلی ترین عامل تنظیم تولید گلبولهای قرمز می باشد. در چنین شرایطی **اریتروپوئیتین** ترشح شده (۹۰٪ کلیه و ۱۰٪ کبد) و تکثیر و تمایز سلول های خونی را افزایش می دهد.
- برای تولید گلبولهای قرمز، هموگلوبین باید سنتز شود و وجود **آهن** برای ساختن هموگلوبین ضروری است.
- **ویتامین B12** و **اسید فولیک** در روند بالغ شدن گویچه های سرخ نقش دارند.
- **آنمی؛** به معنی کم خونی است که می تواند از تعداد کم گلبولهای قرمز یا غلظت کم هموگلوبین در گلبولهای قرمز ناشی شود.

تولید هموگلوبین

هموگلوبین پروتئین گلوبولی است که از دو جزء *Heme* و *Glubin* تشکیل شده است. مراحل سنتز *Heme* بدین صورت است که دو ملکول سوکسینیل کوآنزیم *A* با دو اسید آمینه گلیسین ترکیب و ملکول پیرولی را می سازد، سپس ۴ پیرول با یکدیگر ترکیب و ملکول پروتوپورفیرین را ایجاد می کنند که از ترکیب آن با آهن (فرو) *Heme* ساخته می شود. *Heme* با گلوبین که یک پلی پپتید است ترکیب شده و زنجیره هموگلوبین شکل می گیرد. آنگاه از اتصال ۴ زنجیره هموگلوبین، یک ملکول کامل هموگلوبین تشکیل می شود. انواع مختلف زنجیره هموگلوبین وجود دارد مانند آلفا، بتا، گاما، دلتا و ... فراوان ترین شکل هموگلوبین در فرد بالغ هموگلوبین *A* است که دو زنجیره آلفا (هر یک ۱۴۱ اسید آمینه) و دو زنجیره بتا (هر یک ۱۴۶ اسید آمینه) دارد.

حدود ۲-۵ درصد هموگلوبین از نوع A_2 است که زنجیره بتا توسط دلتا جایگزین شده بعلاوه خون جنین هموگلوبین F دارد که بجای زنجیره بتا زنجیره گاما وجود دارد که پس از تولد نوع بالغین سریعاً جای آن را می گیرد. جنین با کمتر از ۳ ماه دارای زنجیره زتا و اپسیلون بوده که هموگلوبین گاور

۱) $(\alpha_2\beta_2)$ و گاور ۲) $(\alpha_2\epsilon_2)$ را تشکیل می دهند. تغذیه ی رات هموگلوبین توسط یک ناحیه کنترل کننده LCR که در DNA بالاتر از ژن اپسیلون قرار گرفته تنظیم می شود. ژن گلوبین الفا روی کروموزوم ۱۶ و بقیه گلوبین ها روی ۱۱ کروموزوم قرار دارد.

بطور متوسط محتوای طبیعی هموگلوبین خون مردان ۱۶ و زنان ۱۴ گرم/دسی لیتر است هر ملکول هموگلوبین ۴ اتم آهن دارد و می تواند با ۴ ملکول اکسیژن بصورت سست و برگشت پذیر ترکیب و آنها را حمل کند.

زمانی که خون در معرض برخی داروها یا مواد اکسیدان قرار گیرد آهن فرو به فرم فریک تبدیل و مت هموگلوبین را می سازد که رنگ تیره دارد. در حالت طبیعی سیستم آنزیمی گلبول مت هموگلوبین را احیا می کند. فقدان مادرزادی سیستم احیا کننده گلبول قرمز یکی از علل افزایش مت هموگلوبین ارثی در خون می باشد

اختلالات تولید هموگلوبین:

Quantitative disorders of globins' synthesis are called *Thalassemia*

Qualitative disorders are called *Hemoglobinopathies*

Disorders of heme synthesis are called *porphyrias*

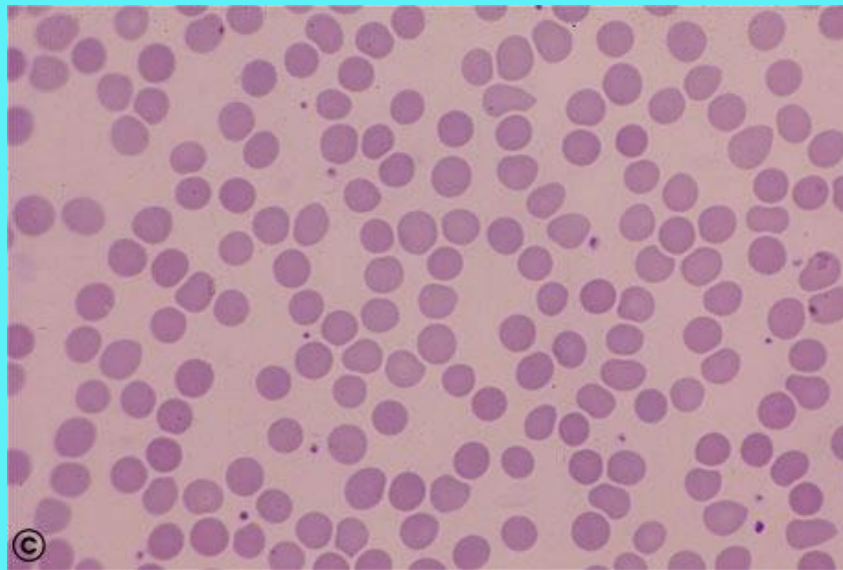
متابولیسم آهن

مقدار آهن بدن حدود ۴-۵ گرم است که به صورت زیر توزیع شده است، هموگلوبین ۶۵ درصد، میوگلوبین ۴ درصد، ۱/۰ درصد به صورت ترکیب با ترانسفرین و ۱۵ تا ۳۰ درصد به فرم فریتین و مقدار کمی هم در آنزیم هایی مثل سیتوکروم اکسیداز، پراکسیداز، کاتالاز یافت می شود.

میزان و نحوه جذب آهن: روزانه ۵/۱-۶/۰ میلی گرم آهن از بدن دفع و به همین مقدار از روده باریک جذب می شود. آهن پس از جذب، با آپوترانسفرین پلاسمایی ترکیب و با تشکیل ترانسفرین در خون حمل می گردد. آهن اضافی بدن عمدتاً در سلولهای کبدی با پروتئین سیتوپلاسمایی بنام آپوفیریتین ترکیب و بصورت فریتین ذخیره می شود. آهن مازاد بر ظرفیت آپوفیریتین، به صورت هموسیدرین که فرم نامحلول ذخیره آهن است در سلول رسوب می کند. فریتین باسانی ولی هموسیدرین بسختی آهن آزاد می کند. در صورت افزایش بار آهن بدن، تولید آپوترانسفرین کبدی کاهش و تولید موبایل فرین و ناقل راسی کاهش و سنتز آپوفیریتین در سلولهای پوششی روده افزایش می یابد که در نتیجه جذب گوارشی آهن کم می گردد. در خونریزی جذب آهن افزایش می یابد

اریتروسیت (گلبولهای قرمز)

- اریتروسیت های بالغ ۱۲۰ روز عمر دارند.
- گویچه های سرخ فرسوده توسط **سیستم رتیکولو آندوتلیال** که در مغز استخوان، کبد و طحال متمرکزند به دام افتاده و دژنره می شوند، سپس هموگلوبین آن به **بیلی روبین** تبدیل می شود.



Erythrocyte

تخریب گلبول قرمز

گویچه های سرخ فرسوده توسط سیستم رتی کولو آندوتلیال که در مغز استخوان، کبد و طحال متمرکزند به دام افتاده و دژنره می شوند، گلبول قرمز هسته، میتو کندری، شبکه آندوپلاسمی و دستگاه گلژی ندارد و در صورت تخریب پروتئین های سلولی مثل آنزیم ها، جایگزین نمی شوند، لذا عمر سیستم متابولیک این سلولها ۱۲۰ روز می باشد، پس از این مدت گلبول قرمز کمی بزرگ و شکننده شده و عمدتاً هنگام عبور از مویرگهای طحالی توسط ماکروفاژها به دام افتاده و تخریب می گردد. ماکروفاژها گلوبین ها را به اسیدهای آمینه و *Heme* را به آهن و بیلی وردین تجزیه می کنند. بیلی وردین به بیلروبین تبدیل و از راه خون به کبد می رسد و در نهایت توسط کبد گرفته شده و پس از کونژوگاسیون بدرون صفرا و به مجاری صفراوی ترشح می شود. بیلی روبین در روده به اروبیلی نوژن تبدیل و بخش عمده آن در نهایت به شکل استرکوبیلین در مدفوع دفع می شود. بخشی از بیلی روبین به اوروبیلین تبدیل شده و از طریق ادرار دفع می شود. هر گونه اختلال در دفع بیلی روبین، تجمع این ماده را در خون و مایعات میانی بافتی به همراه دارد. به افزایش بیلروبین در خون **یرقان** یا **زردی (Ickter)** گویند.

سرنوشت بیلی روبین

- بیلی روبین از راه خون به کبد می رسد و از آنجا به مجاری صفراوی ترشح می شود و در نهایت به شکل **استرکوبیلین** در مدفوع دفع می شود.
- بخشی از بیلی روبین به **اوروبیلین** تبدیل شده و از طریق ادرار دفع می شود.
- هر گونه اختلال در دفع بیلی روبین، تجمع این ماده را در خون و مایعات میان بافتی به همراه دارد و بنام **زردی** یا **یرقان** شناخته می شود .

یرقان

- بطور کلی یرقان را می توان به اشکال زیر تقسیم کرد؛
- **یرقان فیزیولوژیک:** در اثر تولید بیش از حد بیلی روبین بروز می کند
مثل یرقان نوزادان
- **یرقان همولیتیک:** در اثر تخریب بیش از حد گویچه های سرخ بوجود می آید مثل بیماری مالاریا
- **یرقان عفونی:** بدنبال عفونت و آسیب کبد بروز می کند. مثل هپاتیت های ویروسی از جمله هپاتیت A,B,C,D
- **یرقان انسدادی:** یرقان ناشی از انسداد مجاری صفراوی (سنگهای صفراوی)

Red Cell Destruction

Extravascular - primary pathway of red cell destruction= Begins in the reticuloendothelial system

Intravascular - accounts for <10% of red cell destruction

آئمی: کاهش غلظت هموگلوبین گلبولهای قرمز را آئمی می نامند و انواع آن

عبارتست از :

۱- آئمی ناشی از خونریزی (در نوع سریعی، پلاسمای ۱-۲ روز و سلولها ظرف ۳-۶ هفته جایگزین می شوند- در نوع مزمن کمبود آهن باعث کمخونی هیپوکروم-

میگروسیت می شود)

۲- آئمی آپلاستیک (کم کاری مغز استخوان= در اثر اشعه موادی میبای و برخی داروها که فرد به آنها حساسیت دارد) آپلازی مغز استخوان می تواند به دلایل مختلفی نظیر اشعه، سرطان، دارو و بروز کند در صورتی که مغز استخوان عملکرد خود را از دست بدهد شخص دچار آئمی کشنده ای می شود.

۳- آئمی مگالوبلاستیک (کمبود ویتامین **B12** یا اسید فولیک)

۴- آئمی همولیتیک (اختلال در شکل، آنزیم و یا هموگلوبین گلبول های قرمز= که عمر گلبولها کاهش می یابد) در این نوع اختلال تولید گویچه های سرخ طبیعی می باشد ولی بدلیل شکنندگی آنها دوره زندگی آنها بسیار کوتاه می شود در بیماریهای نظیر اسفروسیتوز ارثی، آئمی داسی شکل یا اریتروبلاستوز جنینی (

آنمی

- آنمی ناشی از فقر آهن: در صورت فقر آهن یا ترانسفرین آنمی هیپوکرومیک ایجاد می شود بطوریکه گویچه های سرخ رنگ پریده با اندازه کوچکتر از حد طبیعی دیده می شوند.
- آنمی ناشی از خونروی: بعد از خونریزی در ظرف ۱ تا ۳ روز پلاسما جایگزین می شود و در ظرف ۳ تا ۶ هفته غلظت گویچه های سرخ خون به حد طبیعی می رسد.
- آنمی آپلاستیک: در صورتیکه مغز استخوان عملکرد خود را از دست بدهد شخص دچار آنمی کشنده ای می شود آپلازی مغز استخوان می تواند به دلایل مختلفی نظیر اشعه، سرطان، دارو و بروز کند.

آنمی

- آنمی مگالوبلاستی (ماکروسیتی): فقدان ویتامین B ۱۲ ، اسید فولیک یا فاکتور داخلی می تواند در روند بلوغ اریتروبلاست اختلال ایجاد کند (مورد نیاز برای سنتز DNA) بطوریکه این سلولها بسیار بزرگتر از حد طبیعی شوند. (آنمی پرنیسیوز اختلالی است که در اثر کمبود یا فقدان کامل فاکتور داخلی و جذب ویتامین B ۱۲ ایجاد می شود و آنمی کشنده ای از نوع مگالوبلاستی می باشد.)
- آنمی همولیتیک: در این نوع اختلال تعداد گویچه های سرخ طبیعی می باشد ولی بدلیل شکنندگی آنها دوره زندگی آنها بسیار کوتاه می شود. (بیماریهایی نظیر اسفروسیتوز ارثی، آنمی داسی شکل یا اریتروبلاستوز جنینی)

آنمی داسی شکل: زنجیره الفا طبیعی ولی در هر زنجیره بتا در موقعیت ۶ بجای گلوتامین والین قرار گرفته $hg S=$. اگر یک ژن معیوب از یکی از والدین به ارث رسیده باشد موجب تشکیل فرم هتروزیگوت شده که نیمی از هموگلوبین طبیعی و نیمی غیر طبیعی می شود این افراد بندرت علایم شدیدی پیدا می کنند. ولی اگر ژنهای غیر طبیعی از هر دو والد به ارث برسند شخص هموزیگوت و تمامی هموگلوبین غیر طبیعی می شود این هموگلوبین تعادل اکسیژنی ندارد و در فشارهای پایین اکسیژن، پلیمریزه و گویچه ها داسی شکل می شوند و سپس لیز وانمی تولید می شود همچنین گویچه های داسی شکل می توانند موجب انسداد مویرگها شوند. آنمی داسی شکل در مردم سیاه پوست افریقا شایع است

اثر آنمی بر جریان خون و کار قلب:

آنمی موجب کاهش ویسکوزیته و موجب هیپوکسی بافتی << افزایش سرعت جریان خون و برگشت وریدی شده ،لذا کار قلب زیاد خواهد شد.

و در هنگام ورزش نارسایی حاد قلبی بروز می کند

CLINICAL SIGNS of anemia:

Tachycardia

Head ache

Tachypnea

Dyspnea

Exercise intolerance

Weight loss

Depression

Oxy-hemoglobin curve shift to right

Systolic sofle

Confuse, pectoral is angina, CHF sign in oldage

پلی سیتمی

- افزایش بیش از حد گویچه های سرخ خون (۷ تا ۸ میلیون سلول) است که ویسکوزیته خون را افزایش می دهد و بسیاری از مویرگها بوسیله خون غلیظ بسته می شوند این عارضه می تواند بطور اولیه در اثر یک تغییر ژنی حادث شود و یا بطور ثانویه در شرایطی نظیر فقر اکسیژن و ارتفاع بوجود آید.

پلي سىتمى: به افزايش تعداد گلبول قرمز ($Hct > 60\%$) كويند
كه به دو صورت طبقه بندي شود:

۱- اوليه (حقيقي)=ارىتمى، كه در اثر اختلال ژني در رده هاي سازنده گلبول قرمز بوجود مي آيد.

۲- ثانويه، كه به دنبال زندگي در ارتفاع (نوع فيزيولوژيكي) يا بيماريهاي مثل نارسايي قلبي، تنفسي و مصرف سيگار كه مي تواند اكسيژن رساني بافتي را مختل سازد، حادث مي شود.

اثر پلي سىتمى بر جريان خون و كار قلب:

پلي سىتمى موجب افزايش ويسكوزيته و كاهش سرعت جريان خون و برگشت وريدي شده -از طرفي در اين افراد حجم خون نيز افزايش داشته كه موجب افزايش سرعت جريان خون و برگشت وريدي مي شود، لذا كار قلب چندان تغير نمي كند. در يك سوم افراد افزايش فشارخون شرياني مشاهده مي شود

گروه خونی A – B – O

حداقل ۳۰ نوع آنتی ژن شایع که بر واکنشهای Ag-Ab موثر بوده اند در سطح خونی یافت شده اند

مهمترین آنتی ژنهای انتقال خون آنتی ژنهای سیستم ABO و سیستم Rh می باشد،

سیستم ABO را می توان بصورت زیر نشان داد؛

سیستم Rh

شش نوع شایع از آنتی ژنها Rh با حروف e, d,c,E,D,C وجود دارد

آنتی ژن **D** نسبت به سایر آنتی ژنها اهمیت بیشتری دارد
بنابراین هر فردی که دارای **AgD** باشد Rh مثبت و هر کس
فاقد AgD باشد Rh منفی خوانده می شود.
($Rh + = 85\%$ و $Rh - = 15\%$)

گروه‌های خونی

بر روی سلول‌های خونی بویژه گلبول‌های قرمز بیش از ۳۰ نوع آنتی ژن شایع وجود دارد که به آنها آگلوتینوژن می‌گویند که در این بین آنتی ژن‌های A ، B و Rh از بقیه مهم‌ترند. اگر فردی فاقد یکی از آنتی ژن‌های گروه AB باشد سیستم ایمنی بدنش به تدریج بر علیه آنتی ژن، آنتی بادی می‌سازد که اغلب از نوع IgM و IgG بوده و به آنها آگلوتینین می‌گویند و لی در مورد سیستم Rh این مطلب صدق نمی‌کند یعنی فقط در صورتی که شخص در تماس با مقادیر زیادی آنتی ژن Rh (مثلاً با تزریق خون) قرار بگیرد حال میزان کافی آگلوتینین برای انجام واکنش ساخته می‌شود.

در سیستم Rh ، ۶ نوع آنتی ژن شایع به نام‌های e ، d ، c و E و D و C وجود دارد که نوع D فراوانی و قدرت بیشتری دارد لذا به افرادی که این آنتی ژن را داشته باشند Rh مثبت (۸۰٪) و به افراد فاقد آن Rh منفی گویند.

واکنش انتقال خون

در صورتیکه از خون همگروه برای انتقال و تزریق استفاده نشود (به جز O منفی که دهنده همگانی است) آگلوتینین های فرد میزبان موجب به هم چسباندن گلبولهای قرمز تزریقی شده که به این عمل آگلوتیناسیون گویند و در نهایت سلولهای خونی لیز و پاره می شوند.

برخی از عوارض ناشی از انتقال خون اشتباه عبارتست از:

- ۱- نارسایی کلیه به دلیل رسوب هموگلوبین در عروق کلیه و آنوری ۲-
- شوک گردش خون و هیپوتانسیون ۳- هیپوکسی و تنگی نفس ۴- تب و لرز و کمر درد و ...

در نهایت اگر بلافاصله تزریق خون قطع نشده و اختلالات حاصله مداوا نشوند خطر مرگ وجود دارد.

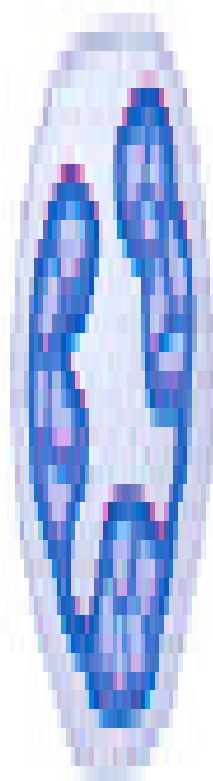
اتولوگوس ترانسفیوژن: در روش جدید انتقال خون چند هفته قبل از عمل حدود ۱-۲ لیتر خون خود بی‌مار گرفته و ذخیره شده و در صورت نیاز هنگام عمل به وی تزریق می شود چرا؟ مزیت؟

گلبول های سفید خون

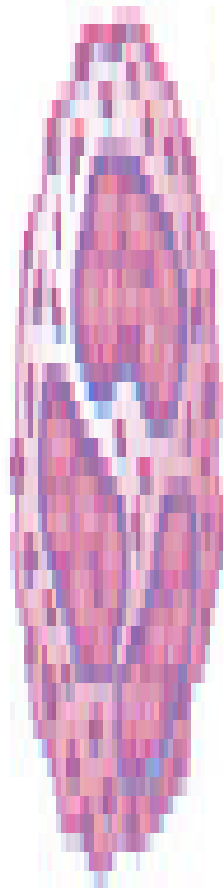
بدن ما همواره در معرض عفونتهای مختلف قرار دارد، سلولهای لکوسیته (گلبولهای سفیدخون) با دو روش مانع از ایجاد بیماری می شوند: ۱- فاگوسیت و تخریب عوامل مهاجم ۲- تشکیل آنتی بادی و لنفوسیت‌های حساس (فعال) شده

انواع گلبولهای سفید

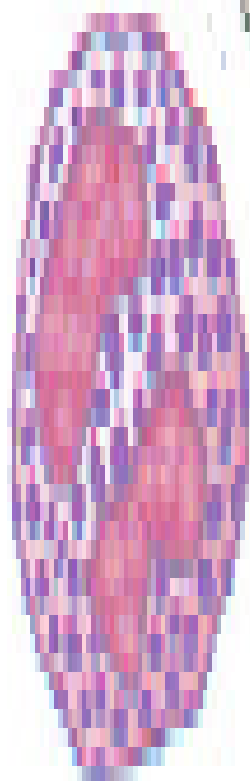
به دو دسته تقسیم می شوند: ۱- گروهی که سیتوپلاسم شفافی دارند شامل لنفوسیت و منوسیت ۲- گروهی که سیتوپلاسم آنها حاوی گرانول است، شامل نوتروفیل، ائوزینوفیل و بازوفیل. به گروه اول سلولهای آگرانولر و به دسته دوم سلولهای گرانولر گفته می شود. در هر میکرولیتر خون انسان بطور متوسط حدود ۷۰۰۰ گلبول سفید با نسبت‌های زیر وجود دارد: نوتروفیل ۶۲٪، ائوزینوفیل ۳/۲٪، بازوفیل ۴/۰٪، منوسیت ۳/۵٪ و لنفوسیت ۳۰٪.



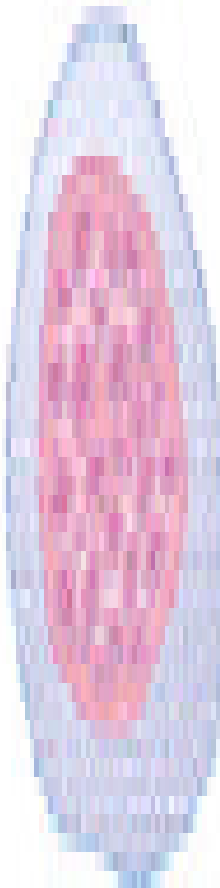
1



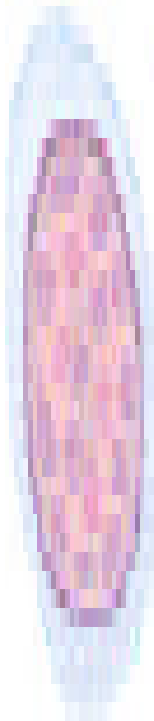
2



3



4



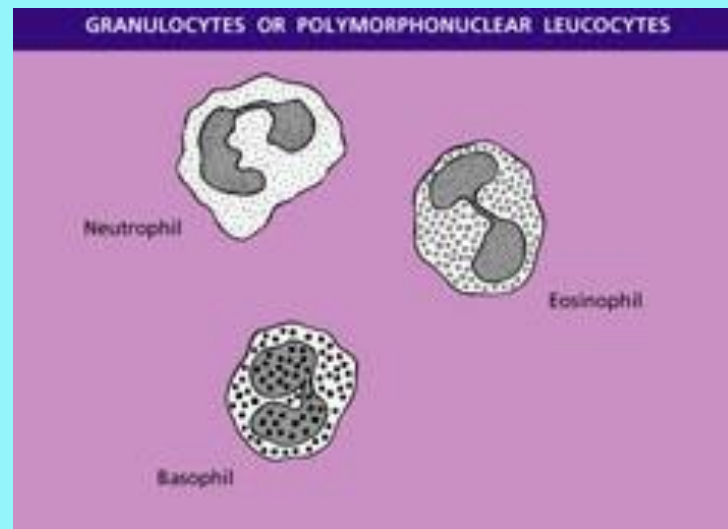
5

تولید لوکوسیت ها

گرانولوسیتها و مونوسیتها فقط در مغز استخوان و از ردهٔ میلوئیدی پدید می آیند در حالیکه لنفوسیتها از ردهٔ لنفوئیدی حاصل شده و علاوه بر مغز استخوان در اعضای مختلف لنفاوی بدن ساخته می شوند. حدود ۳ برابر میزان گرانولوسیت ها تولید شده، همیشه به عنوان ذخیره در مغز استخوان وجود دارند و در گردش خون هم ۵۰٪ آنها به جدار آندوتلیال ونوها چسبیده اند که با ورزش نسبت لکوسیتهاي در گردش خون افزایش می یابد. گرانولوسیت ها حدود ۸ ساعت در خون گردش کرده و سپس ۴-۵ روز در بافتها باقی می مانند در حالیکه مونوسیتها در خون ۲۰-۱۰ ساعت زنده بوده و اگر وارد بافتها شوند تبدیل به ماکروفاژ شده و ماهها زنده می مانند. لنفوسیتها عمدتاً در بافتهاي لنفاوي ذخیره اند و در صورت لزوم وارد گردش خون می شوند و عمر طولاني تري دارند.

گويچه هاي سفيد خون (لکوسيت ها)

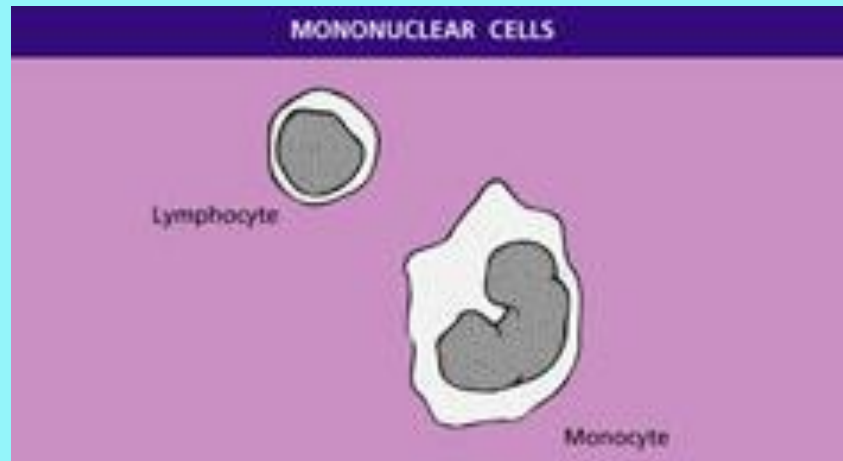
- لکوسيت هاي مشتق شده از مغز استخوان
 - گرانولوسيت ها (نوتروفيل، ائوزينوفيل، بازوفيل)
- عمر گرانولوسيت ها پس از آزاد شدن از مغز استخوان ۴ تا ۸ ساعت در گردش خون و ۴ تا ۵ روز ديگر در بافتها است.



گويچه های سفيد خون (لکوسيت ها)

- لکوسيت های مشتق شده از مغز استخوان
- مونوسيت ها

مونوسيت ها ۱۰ تا ۲۰ ساعت در خون گردش کرده و به محض ورود به بافت به ماکروفاژ تبديل می شوند و تا ماهها زنده می مانند مگر اينکه در حال انجام عمل بيگانه خواری منهدم شوند.



گویچه های سفید خون (لکوسیت ها)

- لکوسیت های تکامل یافته در تیموس و بافت لنفاوی

- لنفوسیت ها

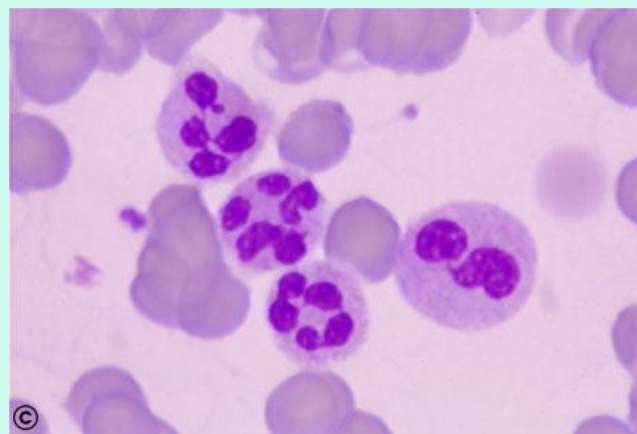
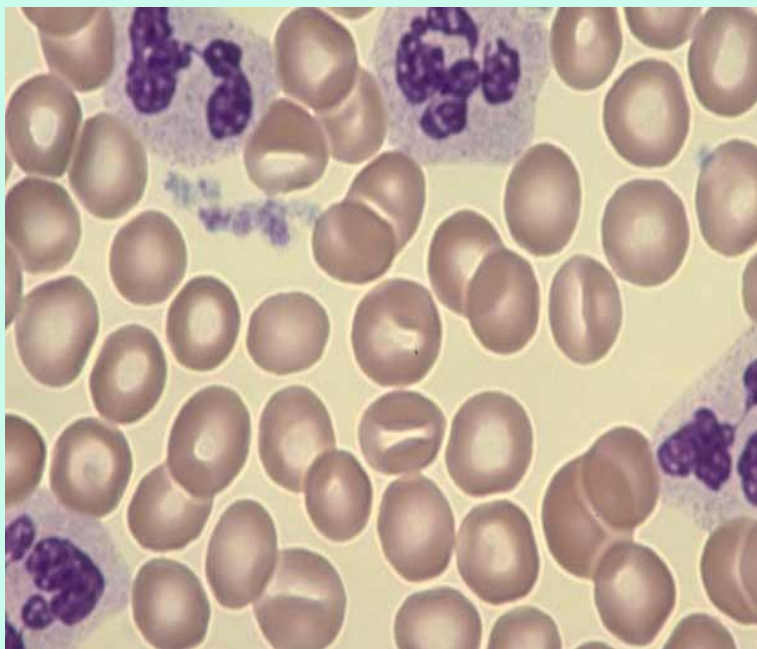
این سلولها در ایمنی اکتسابی و اختصاصی ایفای نقش می کنند، لنفوسیت ها ماهها تا سالها عمر می کنند و مکررا بین خون و لنف گرش دارد و در ایمنی سلولی دخالت دارند.

- پلاسموسیت ها

جزو ایمنی اکتسابی و اختصاصی بدن محسوب می شوند و در ایمنی همورال و تولید آنتی بادی دخالت دارند.

نوتروفیل ها و ماکروفاژها

- مهمترین لکوسیت های بیگانه خوار بدن محسوب می شوند .
- در پاسخ به مواد شیمیوتاکتیک حرکت می کنند و خود را به محل التهاب و عفونت می رسانند.
- با ایجاد پای کاذب عوامل بیگانه را فاگوسیت کرده و توسط آنزیمهای سلولی هضم می کنند.



Neutrophils

نوتروفیل و ماکروفاژها

نوتروفیل ها در خون بالغ اند ولي مونوسیتها این گونه نیستند آنها با ورود به بافتها تا حدود ۵ برابر رشد و سیتوپلاسم آنها پر از گرانول شده و تبدیل به ماکروفاژ می شوند. نوتروفیل و ماکروفاژها مستقیماً به عوامل مهاجم حمله و آنها را فاگوسیت می کنند نحوه عمل آنها بدین گونه است که :

- ۱- با روش "دیپدز" وارد فضاهای بافتی می شوند
- ۲- با حرکت "آمی" خود را به ناحیه التهاب می رسانند
- ۳- ذرات را فاگوسیت کرده و توسط آنزیمهای لیزوزومی خود آنها را هضم می کنند. دستگاه ایمنی بدن با چسباندن آنتی بادی به غشاء باکتری ها و با کمک فراورده C_{3b} کمپلمان، باکتری ها را برای سلولهای فاگوسیت کننده قابل شناسایی و آنها را مستعد فاگوسیت می کند که به این عمل "پسونیزاسیون" گویند. سلولهای فاگوسیت کننده علاوه بر هضم باکتری ها، عوامل باکتری کش مانند عوامل اکسیدان مثل پراکسید هیدروژن، هم دارند.

نوتروفیل ها فراوانترین نوع گلبول سفیداند و قابلیت بلع حدود ۲۰ باکتری یا ذرات خارجی یا سلولهای مرده را دارند و با پدیده کیموتاکسی خود را به محل التهاب می رسانند عوامل مهاجم و نیز برخی از لکوسیت های موجود در محل التهاب پروتئین هایی را به نام کیموآتراکتانت ترشح می کنند که این مواد تا شعاع ۱۰۰ میکرون به اطراف منتشر شده و لکوسیتها را به منطقه فرامی خوانند که به این عمل کیموتاکسی گویند.

ماکروفازهای بافتی اولین خط دفاع در برابر عفونت هستند. اعمال مهم ماکروفازها عبارتست از:

- ۱- فاگوسیت کردن ذرات داخلی و خارجی، سلولهای نکروز شده، اریتروسیت های پیر.
- ۲- کشتن سلولهای توموری یا بیگانه توسط آنزیم های هیدرولاز یا مواد اکسیدان
- ۳- عرضه آنتی ژن به لنفوسیت های T کمک کننده
- ۴- تولید سیتوتوکسین ها مثل IL_1 و TNF و فاکتورهای محرک کلنی
- ۵- تولید برخی پروتئین های اجزای کمپلمان و فاکتورهای انعقادی

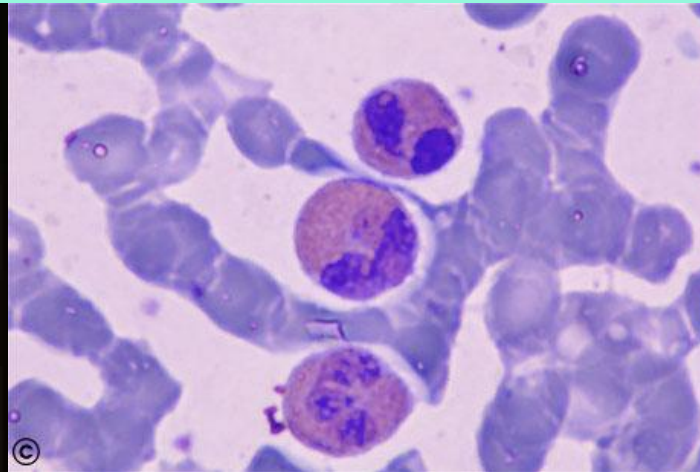
خطوط دفاعی

- ماکروفاژها اولین سلولهای دفاعی در روند التهاب محسوب می شوند.
- نوتروفیل ها دومین رده سلولی هستند که در دفاع شرکت می کنند.
- خط سوم دفاعی مونوسیت های گردش خون هستند که به بافت ملتهب مهاجرت کرده و تبدیل به ماکروفاژ می شوند.
- خط دفاعی چهارم افزایش تولید گرانولوسیت ها و مونوسیت ها است این روند نیز به کندی انجام می گیرد.



ائوزینوفیل

- حدود ۲ درصد لکوسیت ها را تشکیل می دهند و فاگو سیت های ضعیفی هستند و در **عفونتهای انگلی** تعداد آنها افزایش می یابد این سلولها به سطح انگل ها چسبیده و موادی آزاد می کنند که بسیاری از انگلها را می کشند. این مواد شامل آنزیمهای گوارشی لیزوزومی، سوپر اکسید، آب اکسیژنه، یون هیدروکسیل و پروتئین بازی اصلی (MBP) می باشد. ائوزینوفیل ها در **بیماریهای آلرژیک** نیز افزایش می یابد.



Eosinophil

اُوزینوفیل ها: این سلولها، گرانولهای اسیدوفیل (خرمائی) مایل

به نارنجی) و هسته دو لوبه داشته و در بافتهای اپیتلیال مانند دستگاه گوارش و تنفس فراوان تراند و دو کار عمده به عهده آنهاست: ۱- ایمنی در برابر انگلها و ۲- متعادل کردن پاسخ های ایمنی با خنثی سازی فاکتورهای آزاد شده از بازوفیل ها و فاگوسیت کردن کمپلکس آلرژن - آنتی بادی.

نحوه عمل آنها در برابر انگلها بدین صورت است که روی کرم ها پهن شده و گرانولهای خود را که حاوی مواد اکسیدان، نوروتوکسین ها، آنزیم های هیدرولیز کننده و یک پپتید لاروکش به نام پروتئین بازی اصلی (*MBP*) است را در اطراف آن پخش می کنند که این مواد موجب کشتن یا فلج شدن کرم و ایجاد التهاب می شود

بازوفیل

- بازوفیل ها (گردش خون) و ماستوسیت ها (در بافت) موادی از قبیل هیپارین ، هیستامین ، سرتونین، برادی کنین آزاد می کنند و روند التهاب را پیش می برند . این سلولها نقش بسیار مهمی در واکنشهای آلرژیک دارند و قسمت عمده تظاهرات آلرژیک را منجر می شوند.



Basophil

بازوفیل ها: کم تعدادترین گلبول سفید اند که گرانولهای متمایل

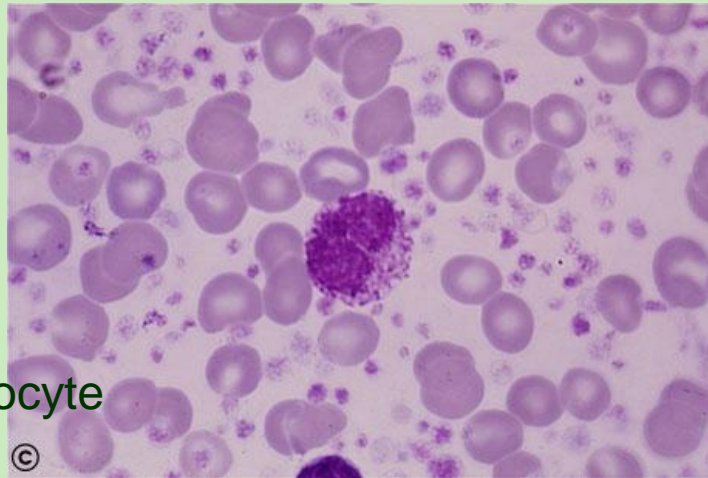
به آبی دارند این سلولها، شباهت زیادی به ماست سل ها که در بافتها وجود داشته و از سلولهای مزانشیال اولیه بوجود می آیند دارند. بازوفیل ها به مدت يك روز در خون اقامت داشته و سپس خون را ترك و به محل التهاب یا عفونت می روند این سلولها در گیرنده داشته و با تشکیل E سطح خود برای ایمونوگلوبولین کمپلکس آنتی ژن – آنتی بادی در سطح آنها دگرانوله شده و مواد مختلفی را (مانند هیستامین، پروستاگلاندین ها، لکوترین ها، سروتونین، هیپارین) آزاد می کنند این مواد با اثر بر عروق موجب افزایش جریان خون موضعی می شوند این مواد وازواکتیو در برخی از بیماریهای آلرژیک مانند واکنش آنافیلاکسی و تب یونجه هم آزاد می شوند

لنفوسیت

- سلولهای لنفوسیتی به دو گروه عمده لنفوسیت T و B تقسیم می شوند:
- لنفوسیت های T از مغز استخوان منشاء گرفته به غده تیموس مهاجرت می کنند در آنجا پردازش شده و نسبت به آنتی ژنهای خاصی حساس می شوند.



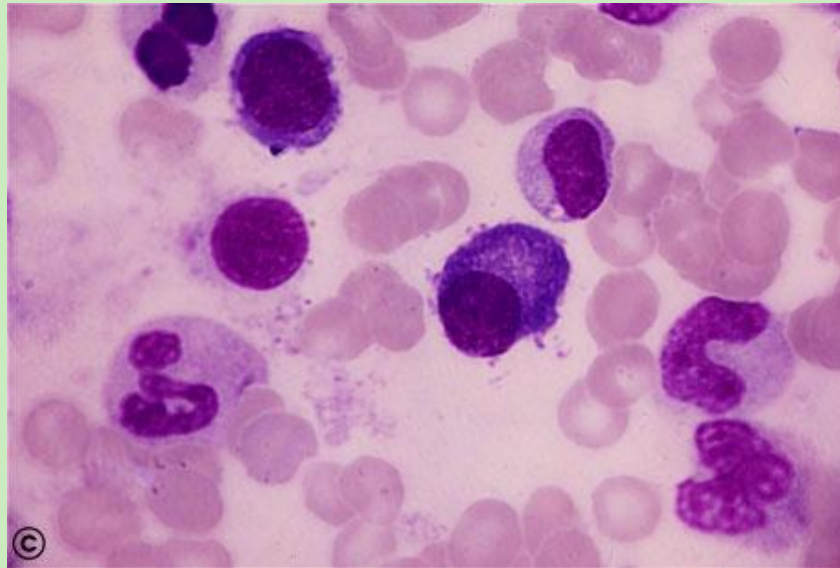
lymphocyte



لنفوسیت ها: ایمنی اکتسابی حاصل از فعالیت سیستم لنفوسیتی بدن است، لنفوسیتها عمدتاً در گره های لنفاوی و به مقدار کمتر در بافتهای لنفوئیدی مثل طحال، مخاط لوله گوارش، مغز استخوان و ... یافت می شوند. منشاء اولیه آنها از سلولهای ریشه ای خونساز و B است که پس از تمایز به رده لنفوئیدی به دو دسته لنفوسیتهای در مغز استخوان و B تبدیل می شوند سپس لنفوسیتهای T در غده تیموس پیش پردازش شده و اجازه ورود به T لنفوسیتهای خون و مهاجرت به بافتهای لنفوئیدی را پیدا می کنند. لنفوسیتها اختصاصی عمل می کنند یعنی قدرت مقابله با یک آنتی ژن اختصاصی را دارند

لنفوسیت

- لنفوسیت های B در مغز استخوان پردها می شود نقش اصلی آن تولید آنتی بادی می باشد. مجموعه لنفوسیت های B و T ایمنی **اكتسابی و اختصاصی** را تشکیل می دهند. این سلولها فعالیت فاگوسیتی ندارند.



plasmocyte

لنفوسيتهاي B : مسئول توليد آنتي بادي هستند (ايمي هومورال)
نحوه عمل آنها اين گونه است كه با عرضه شدن آنتي ژنهاي بيگانه
به آنها بزرگ شده و به لنفوبلاست تبديل مي شوند برخي از آنها
تمايز بيش تري يافته و به پلاسمابلاست و سپس پلاسماسل تبديل مي
شوند. پلاسماسل ها با سرعت زياد آنتي بادي ترشح مي كنند برخي
از لنفوبلاستها به پلاسمابلاست تبديل نشده، بلكه سلول B مشابه
خود را مي سازند كه به آن "سلول حافظه" مي گويند. و در
صورت ورود مجدد آنتي ژن، پاسخي سريعتر، قوي تر و طولاني
مدت تر نسبت به پاسخ اوليه ايجاد مي كنند

آنتي بادي

آنتي بادي ها يا ايمونو گلوبولين ها، گاما گلوبولين هايي هستند كه حدود ۲۰٪ پروتئين هاي پلاسما را تشكيل مي دهند و داراي زنجيره هاي سنگين و سبك بوده كه با پيوندهاي دي سولفيدي به هم متصل اند. و از ۲ بخش متغير و ثابت تشكيل شده اند و انواع آنها بدین شرح است.

IgG كه دو ظرفيتي بوده و ۷۵٪ آنتي بادي هاي انسان را تشكيل مي دهد.

IgE كه درصد كمي را شامل شده و در آلرژي نقش دارد.

IgM كه داراي ۱۰ محل اتصال است و طي پاسخ اوليه ساخته مي شود

و ايمونو گلوبولينهاي *A* و *D*

مکانیزم عمل آنتی بادی

آنتی بادی ها با دو روش عوامل مهاجم را غیرفعال می کنند.

۱- مستقیم و از طریق: آگلوتیناسیون (چسباندن آنتی ژنها به هم)، رسوب دادن (بزرگ ساختن مجموعه سلولهای آنتی ژن-آنتی بادی و نامحلول شدن آن)، خنثی سازی (پوشاندن محللهای سمی عامل آنتی ژنیک)، لیز کردن (پاره کردن غشاء و سلول مهاجم).

۲- غیرمستقیم و با فعال کردن سیستم کمپلمان: سیستم کمپلمان شامل ۲۰ پروتئین پلاسمایی (تکمیل کننده کار آنتی بادی) است که اغلب پیش آنزیم اند، در این سیستم پروتئینهای C_1 تا C_9 و D نقش اصلی را ایفا می کنند. این پروتئین ها غیرفعال بوده و اغلب با واکنش آنتی ژن-آنتی بادی فعال می شوند (مسیر کلاسیک) و در اثر فعال شدن آبشاری آنها، فراورده هایی تولید می شود که اثرات زیر را ایجاد می کند:

۱- اپسونیزاسیون (C_3b) ۲- لیز کردن (C_56789) ۳- آگلوتیناسیون ۴- حمله به ساختمان برخی ویروس ها

۵- کیموتاکسی (C_5a) ۶- فعال کردن بازوفیل ها C_3a و C_4a و C_5a سیستم کمپلمان می تواند بطور مستقیم (بدون حضور آنتی بادی) هم فعال شود (مسیر آلترناتیو)

لنفوسیت T : هر سلول T در سطح خود حدود ۱۰۰ هزار جایگاه گیرنده آنتی ژنی دارد. لنفوسیت T وقتی که توسط ماکروفاژ در معرض آنتی ژن مناسب قرار گرفت، تکثیر و تعداد زیادی سلول T فعال بوجود می آورد تعدادی از این سلولها در بافتهای لنفوئیدی باقی مانده و سلولهای حافظه را تشکیل می دهند و تعداد زیادی هم وارد لنف و از آنجا به گردش خون می ریزند. انواع سلول T عبارتند از:

سلولهای T کمکی:

این سلولها کل سلولهای T را تشکیل می دهند با ترشح لنفوکین ها (مثل انواع اینترلوکین ها، فاکتورهای فعال کننده کلونی، اینترفرون گاما) سایر سلولهای ایمنی بویژه لنفوسیتهای B را فعال می کنند.

سلولهای T سیتوتوکسیک

این سلولها پس از اتصال به سلولهایی که آنتی ژن خاص دارند (مثل سلولهای ویروسی شده یا توموری یا غیر خودی) پروتئین های سوراخ ساز بنام پرفورین را ترشح و آنها را در غشاء می کارند که با ایجاد سوراخ در غشاء، مایع به درون سلول نشت و در اثر تورم و یا ورود مواد سیتوتوکسیک از بین می رود.

البته نوع دیگری از سلول هم یافت می شود که مستقیماً می تواند به سلولهای آلوده به ویروس یا سرطانی حمله کند بنام لنفوسیت کشنده ذاتی **natural Killer**. بعلاوه ممکن است سلول T تضعیف کننده وجود داشته باشد که عمل آن تضعیف سلول T کمکی و سیتوتوکسیک باشد و آنها را از واکنشهای شدید باز دارد=ایجاد تحمل ایمنی.

واکسیناسیون

واکسیناسیون راهی است برای ایجاد ایمنی اکتسابی در برابر بعضی بیماریها. در واکسیناسیون سم و یا خود ارگانیزم ضعیف شده و یا مرده را به بدن تزریق و سیستم ایمنی وی را برای مواجهه ثانوی با همان ارگانیزم فعال می کنند. پاسخ لنفوسیتی پاسخی تأخیری ولی بسیار اساسی و قاطع است.

بیماری خود ایمنی: همیشه سیستم ایمنی به نفع بدن کار نمی کند و گاهی علیه سلولهای خود آنتی بادی ترشح و یا سلول T فعال می سازد که اختلال حاصله را بیماری خود ایمنی گویند مانند بیماری روماتیسم.

بیماری نقص ایمنی: به علت اختلال عمل سلولهای ایمنی ایجاد می شود. **AIDS** یا سندرم نقص ایمنی اکتسابی یکی از این گونه موارد است که توسط ویروس **HIV** بوجود می آید که عفونت یا سرطان های کشنده را در پی دارد.

هموستاز به معني جلوگيري از اتلاف خون است و در هنگام پارگي يك رگ با مكانيزم هاي زير برقرار مي گردد:

اسپاسم رگ ۲- تشكيل ميخ پلاکتي ۳- تشكيل لخته خون

۴- رشد بافت فيبري بمنظور بستن دائمي سوراخ رگ و فيبرينوليز

۱- اسپاسم رگ: بلافاصله پس از پارگي، رگ دچار انقباض مي شود. اين انقباض در اثر رفلکس عصبي ، اسپاسم ميوزنيک موضعي و عوامل هومورال (سروتونين، اندوتلين و ترومبوکسان) صورت مي گيرد. هر چه له شدگي بيشتر باشد اسپاسم شديدتر خواهد بود

انعقاد خون

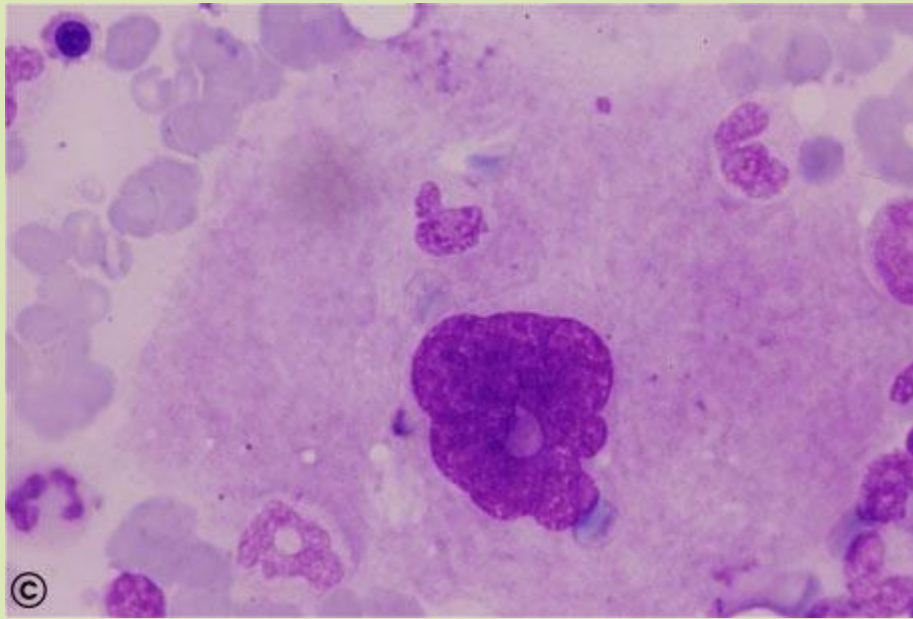
- مهمترین سلولهای انعقادی **پلاکت ها** هستند این سلولها بدون هسته از متلاشی شدن سلولهای بزرگ مگا کاریوست ساخته می شوند.
- پلاکتها یا ترومبوسیت ها در حالت طبیعی ۱۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر می باشند.
- بلافاصله پس از پارگی رگ خونی؛ **اسپاسم رگی** باعث تنگ شدن عروق ناحیه آسیب دیده می شود. اسپاسم رگی از رفلکسهای عصبی؛ انقباضات میوژنیک موضعی و عوامل همورال نظیر ترومبوگزان A2 ناشی می شود.
- سوراخهای کوچک رگها با فعال شدن پلاکت ها و تشکیل **میخ پلاکتی** ترمیم می شوند .
- در صورتیکه سوراخ بزرگ باشد علاوه بر میخ پلاکتی روند **لخته شدن** نیز انجام می گیرد.

پلاکت ها (ترومبوسیتها)

پلاکتها قطعات سیتوپلاسمی گرد و کوچک هستند با قطر ۲-۴ میکرون که از تکه تکه شدن سلولهای درشت مگاکاریوسیت در مغز استخوان بوجود می آیند. متوسط عمر آنها ۱۰ روز و تعداد آنها در هر میکرولیتر خون حدود ۴۵۰-۱۵۰ هزار می باشد. اگر میزان پلاکتهای خون از ۵۰۰۰۰ کمتر شود خطر خونریزی غیرقابل کنترل، تهدیدی جدی خواهد بود. تولید آنها توسط فاکتورهای محرک کلونی و ترومبوپیتین کنترل می شود. حدود ۶۰-۷۵ درصد پلاکتها در گردش خون و بقیه عمدتاً در طحال ذخیره می شوند لذا برداشتن طحال موجب ترومبوسیتوز می شود

پلاکتها (ترومبوسیتها)

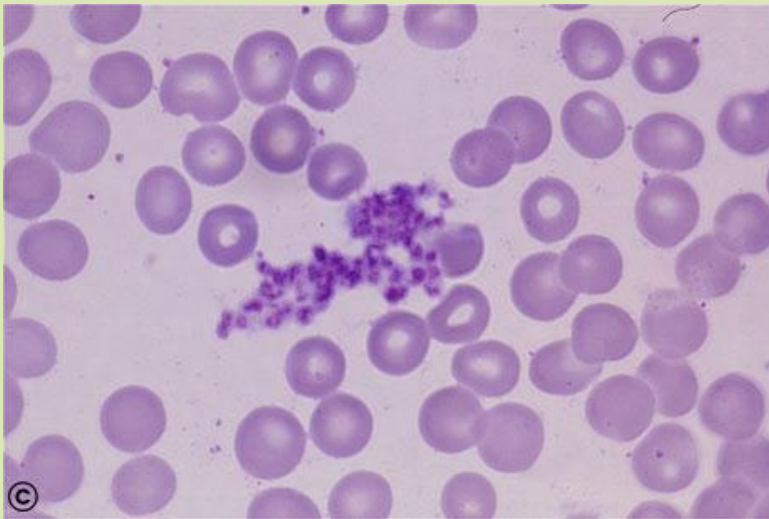
- در مغز استخوان از سلولهای بزرگ **مگاکاریوسیت** ساخته می شوند.
- تعداد پلاکتهای خون ۱۵۰۰۰۰ تا ۳۰۰۰۰۰ در هر میکرولیتر می باشد.
- پلاکتها هسته ندارند ولی حاوی اکتین؛ میوزین و ترومبوستنین هستند که به پلاکتها قدرت انقباض می دهند.



Megakaryocyte

پلاکتها (ترومبوسیتها)

- بقایای رتیکولوم اندوپلاسمیک و دستگاه گلژی در آن دیده می شود که آنزیمهای مختلف و بویژه یونهای کلسیم در خود انبار کرده اند.
- میتوکندری انرژی لازم جهت انقباض اکتین و میوزین را تامین می کند.
- دارای سیستمهای آنزیمی می باشد که پروستاگلندین ها را آزاد میکند.
- دارای فاکتور تثبیت کننده فیبرین و فاکتور رشد جهت تکثیر و رشد سلولهای آندوتلیال رگی؛ عضله صاف و فیبروبلاست ها است.
- عمر پلاکتها در خون ۸-۱۲ روز است.



platelets

این سلولها فاقد هسته بوده. cannot reproduce

ولی ارگانهایی سیتوپلاسمی را دارند بقایای رتیکولوم اندوپلاسمیک (انبار یونهای کلسیم در خود) و دستگاه گلژی در آن دیده می شود = قدرت سنتز آنزیمهای مختلف

میتوکندری = تامین انرژی لازم + (ADP) and (ATP) capable forming
دارای سیستمهای آنزیمی می باشد که پروستاگلندین ها را سنتز و آزاد میکند.

prostaglandins >> local tissue reactions;

قادر به تولید برخی فاکتورهای انعقادی مثل فاکتور تثبیت کننده فیبرین و فاکتور رشد جهت تکثیر و رشد سلولهای آندوتلیال رگی؛ عضله صاف و فیروبلاست ها است.
نیمه عمر پلاکتها در خون ۷-۱۲ روز است.

۶- پلاکتها حاوی پروتئین های انقباضی مانند اکتین و میوزین و ترومبوستن بوده =can contract;

همچنین در سطح خود گیرنده های مختلفی (از جنس گلیکوپروتئین) برای اتصال فیبرینوژن، کلاژن و فاکتور وان ویلبراند داشته
غشاء پلاکتی هم فسفولیپیدهای فراوانی دارد که بستر مناسب را برای تشکیل لخته فراهم می سازد

پلاکتها دارای دو نوع گرانول (۱) آلفا: حاوی مواد پروتئینی و (۲) متراکم: شامل برخی مواد غیر پروتئینی هستند.

alpha granules (containing platelet factor 4, transforming growth factor- β 1, platelet-derived growth factor, fibronectin, B-thromboglobulin, vWF, fibrinogen, and coagulation factors V and XIII = fibrin-stabilizing factor) & enzymes that produce thromboxane A₂ needed for platelet plug form

dense (or delta) granules = ADP, ATP, Ca²⁺, serotonin,
10-platelet aggregation receptors are : glycoprotein IIb/IIIa (gpIIb/IIIa); this is a calcium-dependent receptor for fibrinogen, fibronectin, vitronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor (vWF).

Other receptors for vWF include: GPIb-V-IX complex and GPIIb/IIIa (glycoprotein IIb/IIIa) to the collagen

11-Platelets (not involved in clotting) are kept inactive by NO and prostaglandin I₂ PGI₂ and endothelial-ADPase,. Endothelial-ADPase clears away the platelet activator=ADP

روند فعال شدن پلاکتها

- بافت آسیب دیده پلاکت را فعال میکند. پلاکتها متورم شده و تشکیل پای کاذب می دهند و محتویات گرانولی خود نظیر ترومبوگزان $A2$ و ADP را آزاد میکنند. به فیبرهای کلاژن بافتی و همچنین به پروتئینهای موسوم به **فاکتور فون ویلبراند** که در سرتاسر پلاسما گسترش دارد می چسبند و پلاکتهای مجاور را فعال می کنند.

تشکیل میخ پلاکتی: با نمایان شدن بافت زیرین سلولهای اندوتلیال، پلاکتها با آن برخورد کرده و حالت چسبنده ای پیدا می کنند سپس به کلاژن بافت و فاکتور وان ویلبراند می A_2 و ترومبوکسان ADP چسبند. بعلاوه پلاکتها فعال شده آزاد می کنند که این دو ماده، پلاکتهای مجاور را فعال و آنها نیز به پلاکتهای قبلی می چسبند و به این ترتیب میخ پلاکتی تشکیل می شود. که می تواند خونریزی های کوچک را مهار کند. در خونریزی های بزرگتر علاوه بر اسپاسم رگ و تشکیل توبی پلاکتی لخته شدن خون هم لازم است

انعقاد خون: سومین مکانیزم هموستاز، تشکیل لخته خون بوده

و فیرین مسئول ایجاد لخته است. تاکنون بیش از ۵۰ ماده

مختلف در خون و بافتها شناسایی شده اند که برخی در

پیشبرد انعقاد نقش دارند (مواد انعقادی) و گروهی هم مانع از

انعقاد خون می شوند (مواد ضد انعقادی) که انعقاد و عدم

انعقاد خون بستگی به تعادل این دو دسته دارد.

تشکیل لخته توسط مواد فعال کننده ای که از دیواره آسیب

دیده عروق و پلاکتها آزاد می شود و یا اثر آسیب خون

تولید می شوند آغاز می گردد. تشکیل لخته از دو مسیر

صورت می گیرد

لخته شدن

- در ظرف ۳-۶ دقیقه بعد از پاره شدن رگ، محل پارگی با لخته پر میشود، سپس در مدت ۲۰-۶۰ دقیقه لخته فشرده میشود و سرخ آن خارج میگردد. پس از تشکیل لخته ممکن است یکی از دو مسیر زیر دنبال شود
- لخته خون مورد تهاجم فیبر و پلاکتها قرار گرفته و به دنبال آن بافت همبند تشکیل میشود.
- لخته خون حل شود.

مکانسیم عمومی انعقاد

فعال شدن پاره ای از فاکتورهای انعقادی و تشکیل کمپلکس فعال کننده
پروترومبین

تبدیل پروترومبین به ترومبین

تبدیل فیبرینوژن به فیبرین

پروترومبین

Ca^{++}



ترومبین

→ کمپلکس ترومبو پلاستین → آسیب بافتی و پارگی رگ

فیبرینوژن → فیبرین

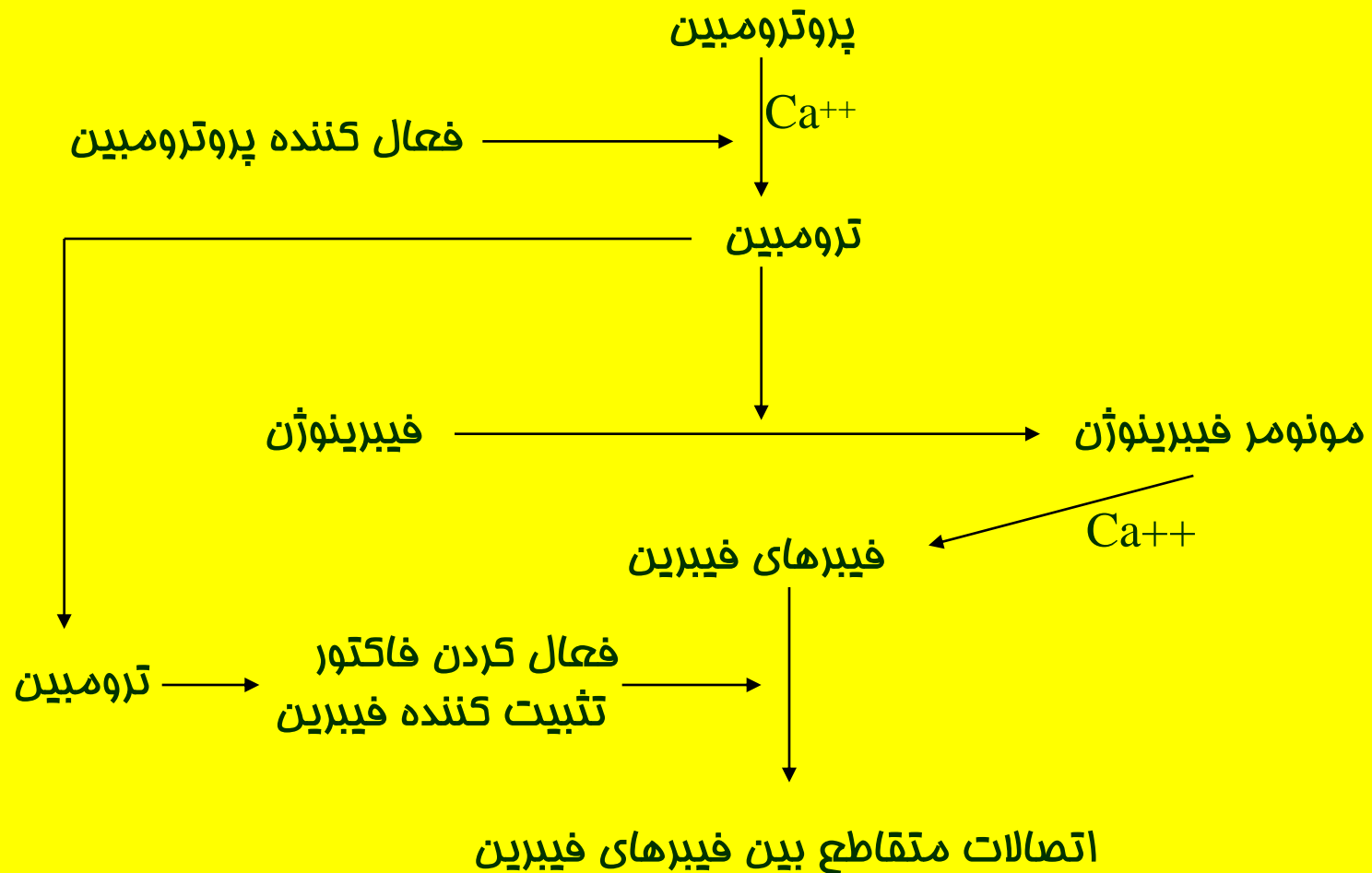
پروترومبین

- جزو آلفا گلوبولینهای پلاسما با وزن مولکولی ۶۸۷۰۰ دالتون است که در کبد سنتز می شود و برای سنتز آن ویتامین K مورد نیاز می باشد. این پروتئین بطور مداوم ساخته شده و وارد خون می شود. هرگاه کبد قادر به سنتز پروترومبین نباشد ظرف یک تا چند روز انعقاد دچار اختلال میگردد.

فیبرینوژن

- پروتئین پلاسمایی با وزن مولکولی ۳۴۰۰۰۰ دالتون می باشد که در کبد ساخته می شود. فیبرینوژن تحت تاثیر ترومبین چهار پپتید از دست داده و به مولکول **مونومر فیبرین** تبدیل می شود. این مونومرها پلیمریزه شده و رشته های بلند فیبرینی را بوجود می آورند. در ابتدای تشکیل لخته اتصالات بسیار ضعیف است (پیوند غیر کووالانسی) طی چند دقیقه با دخالت فاکتور تثبیت کننده فیبرین **اتصالات کووالانسی** برقرار می شود و لخته محکم می شود. فاکتور تثبیت کننده فیبرین نیز توسط ترومبین فعال می شود.

مکانیسم تثبیت شدن لخته



دو مسیر برای فعال شدن پروترومبین

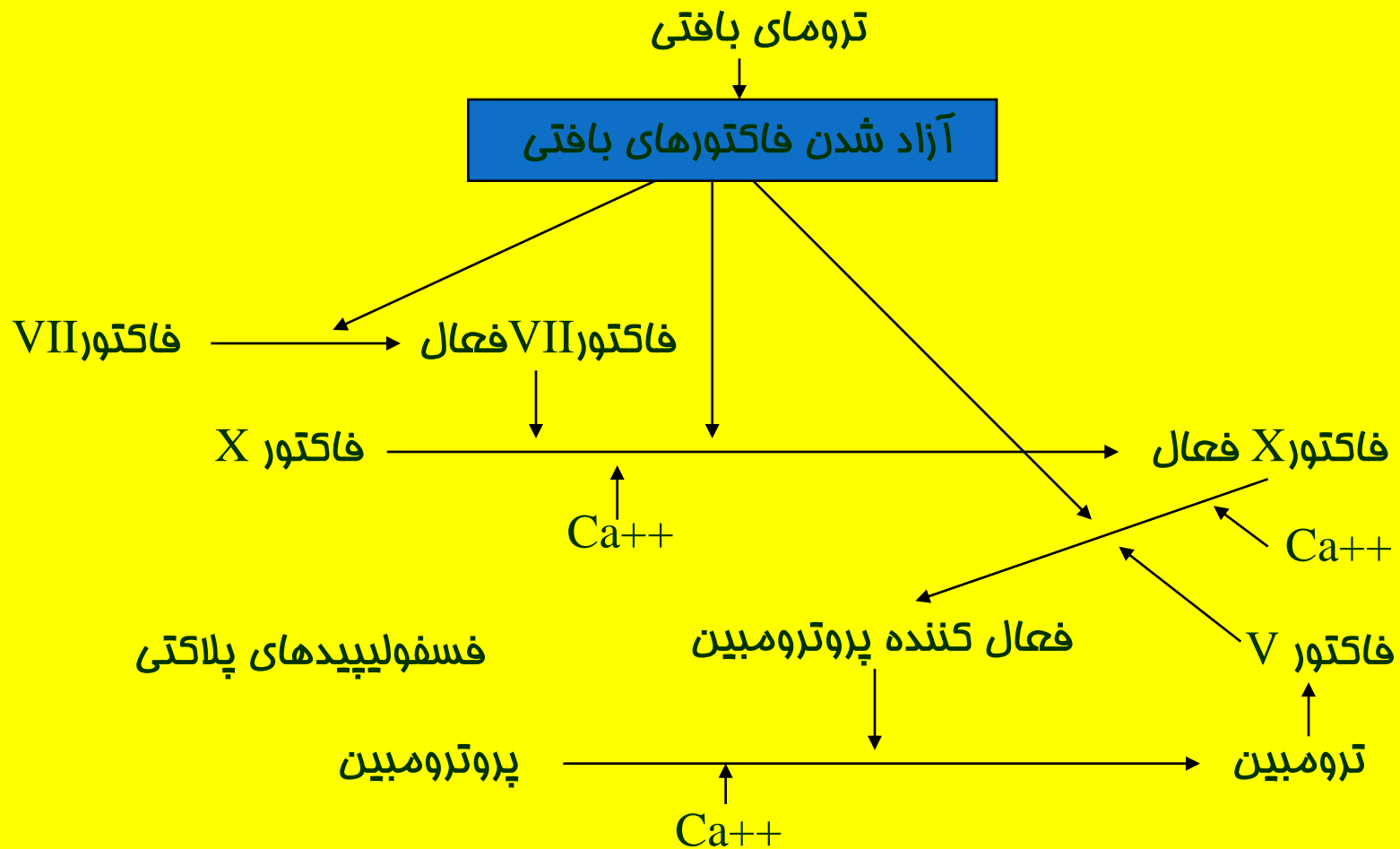
- **مسیر خارجی:**

با آسیب دیواره رگ و بافتهای اطراف شروع می شود و بصورت انفجاری عمل می کند. فاکتور بافتی مسیر خارجی را شروع میکند.

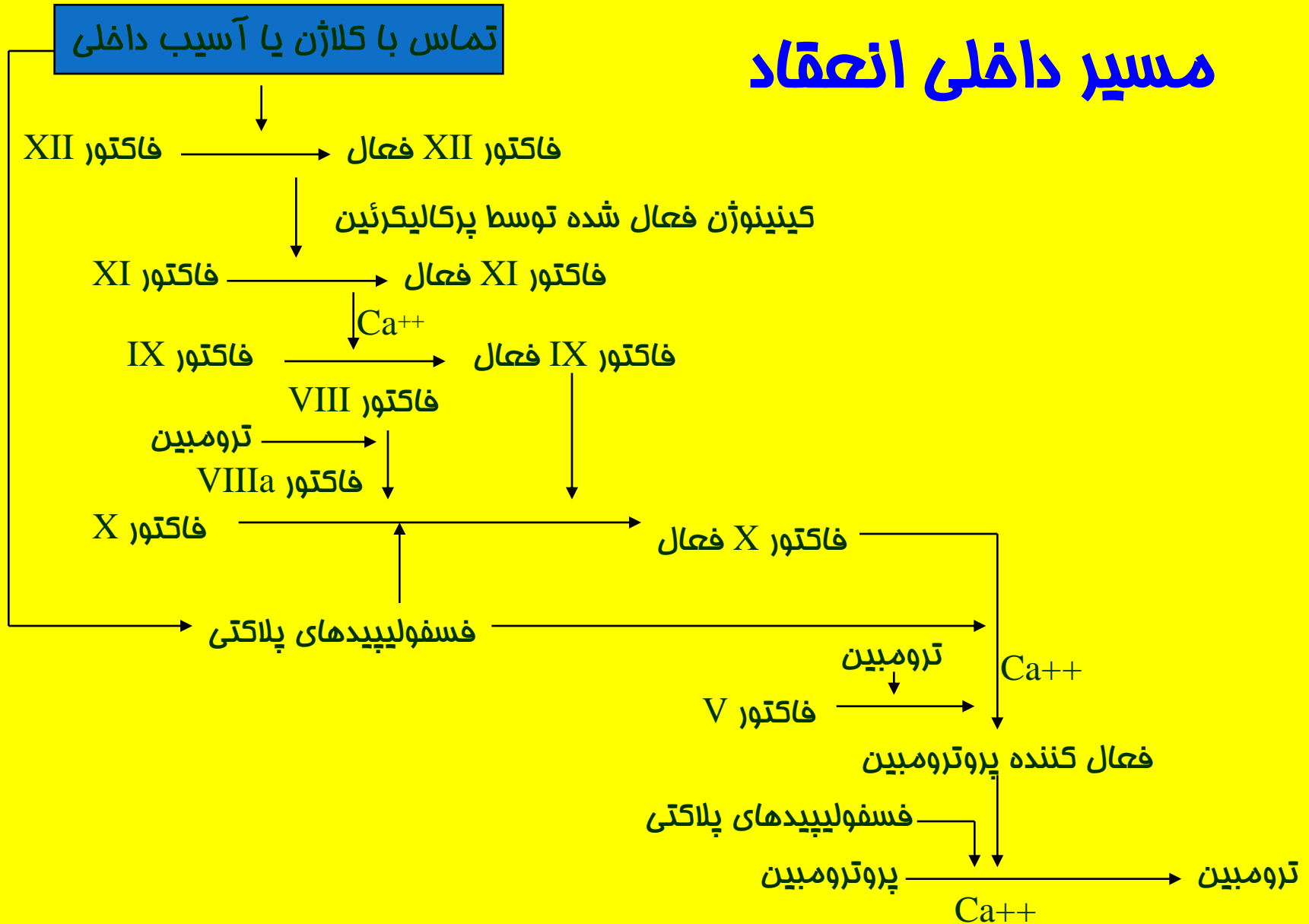
- **مسیر داخلی:**

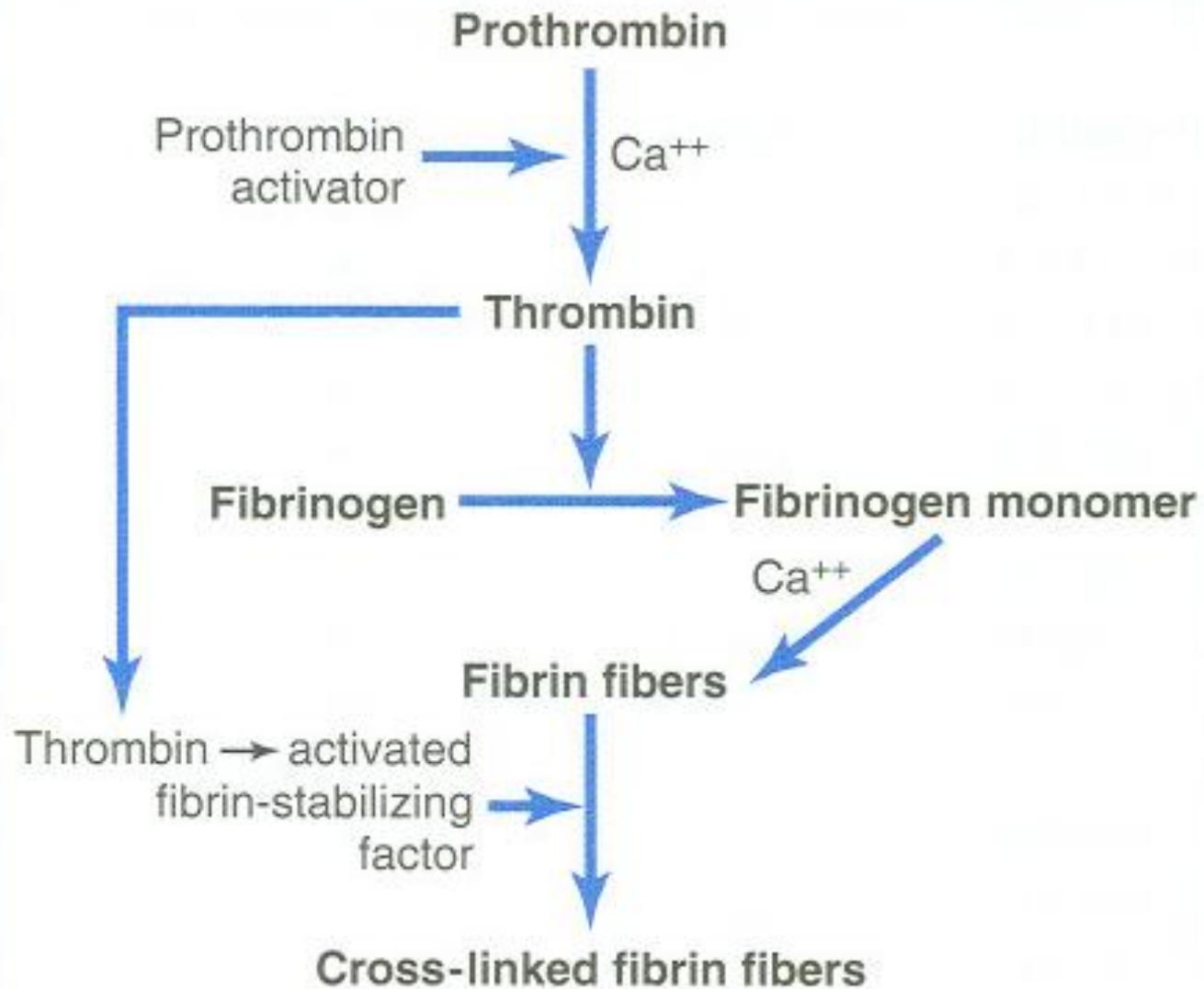
در خود خون شروع می شود و روند آهسته تری دارد. فاکتور XII و پلاکتها با کلاژن موجود در دیواره رگها مسیر داخلی را شروع می کنند.

مسیر خارجی انعقاد



مسیر داخلی انعقاد





(1)

Tissue trauma

Tissue factor

(2)

VII

VIIa

X

Activated X (Xa)

Ca^{++}

Ca^{++}

(3)

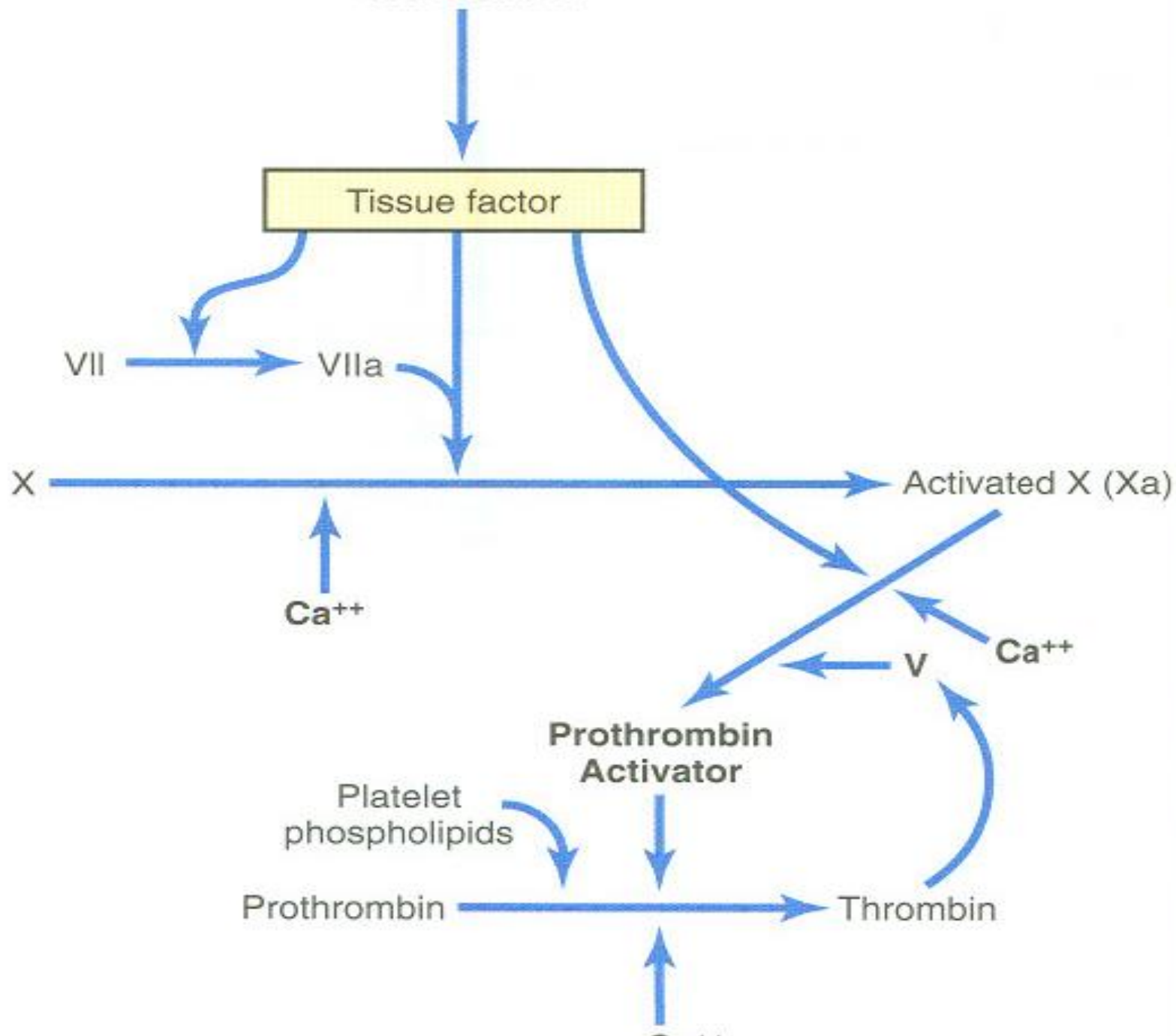
Prothrombin
Activator

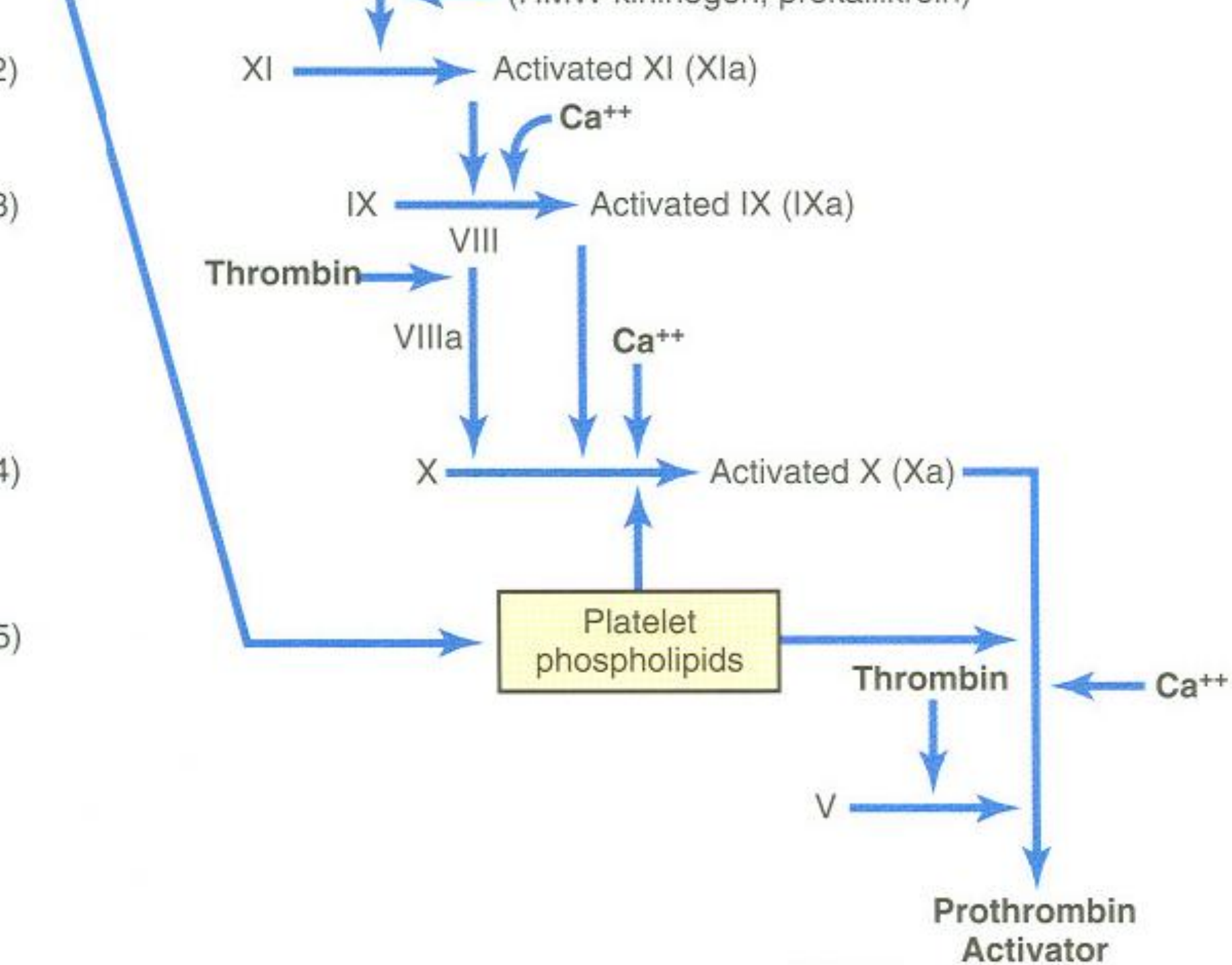
Platelet
phospholipids

Prothrombin

Thrombin

V





فاکتورهای ضد انعقادی در شرایط طبیعی

- صاف بودن سطح آندوتلیال
- گلیکوکالیکس آندوتلیال
- ترومبودولین سطح آندوتلیال به ترومبین می چسبد و با حذف ترومبین روند لخته شدن را آهسته می کند.
- همچنین کمپلکس ترومبودولین-ترومبین ماده ای بناه پروتئین C را فعال می کند که با غیر فعال کردن فاکتور VII و VIIa بعنوان ضد انعقاد مطرح است.
- بعد از تشکیل لخته ۸۵-۹۰ درصد ترومبین جذب فیبرین در لخته میشود و ترومبین جذب نشده توسط آنتی ترومبین غیر فعال میشود.

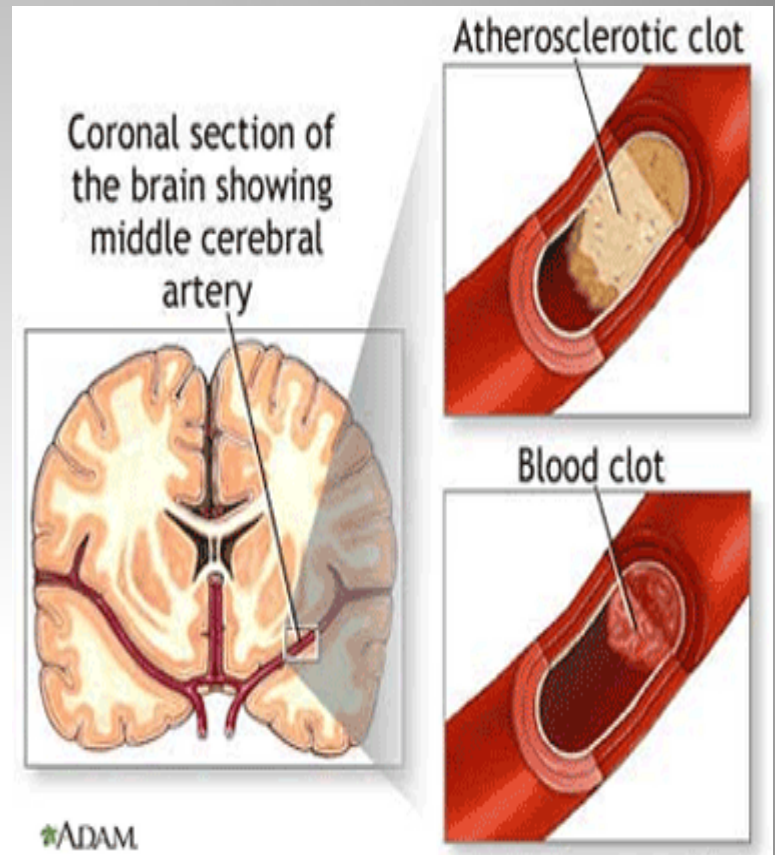
هپارین

- ماده پلی ساکاریدی است که در همراهی با آنتی ترومبین III قدرت آنتی ترومبین III را در حذف ترومبین تا ۱۰۰ برابر افزایش می دهد. این ماده (هپارین) از ماستوسیت‌های بازوفیلی ترشح می شود.

حل شدن لخته

- با فعال شدن پلاسمینوژن و تبدیل آن به پلاسمین، رشته های فیبرین، فیبرینوژن، فاکتورهای V، VII، پروترومبین و فاکتور XII هضم می شود. پلاسمینوژن توسط فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (t-PA) که از بافتها و آندوتلیوم آسیب دیده آزاد می شود، فعال می گردد.

tPA has been shown
to be effective in
treating ischemic (is-
KEM'ik) strokeif
given promptly, tPA
can significantly
reduce the effects of
stroke and reduce
permanent disability.



خونریزی

- خونریزی ناشی از کمبود ویتامین K

- هموفیلی (کمبود فاکتور VIII)

- ترومبوسیتوپنی (کمبود پلاکتها)

فاکتورهای انعقادی

- تقریباً اکثر فاکتورهای انعقادی در کبد ساخته می شوند. هر نوع اختلال کبدی می تواند سیستم انعقادی را تحت تاثیر قرار دهد. همچنین کمبود ویتامین K می تواند در سنتز ۵ فاکتور مهم انعقادی یعنی: پروترومبین، فاکتورهای VII و IX و X و پروتئین C اختلال ایجاد کند. ویتامین K در روده توسط باکتریها ساخته شده و بصورت محلول در چربی به همراه غذای چرب از روده جذب می شود.

هموفیلی

- هموفیلی یک بیماری وابسته به جنس است و در افراد مذکر دیده میشود. ۸۵ درصد موارد، ناشی از کمبود فاکتور VIII است که هموفیلی نوع A یا کلاسیک نامیده میشود. ۱۵ درصد در اثر کمبود فاکتور IX بوجود می آید.
- فاکتور VIII از دو جز بزرگ و کوچک تشکیل می شود. جز کوچک در مسیر داخلی لخته شدن اهمیت بسزایی دارد و کمبود جز کوچک هموفیلی A را بوجود می آورد و جز بزرگ از اهمیت کمی برخوردار است و کمبود آن بیماری فون ویلبراند را ایجاد میکند.

Hemophilia is a inherited bleeding disorder in which your blood doesn't clot normally

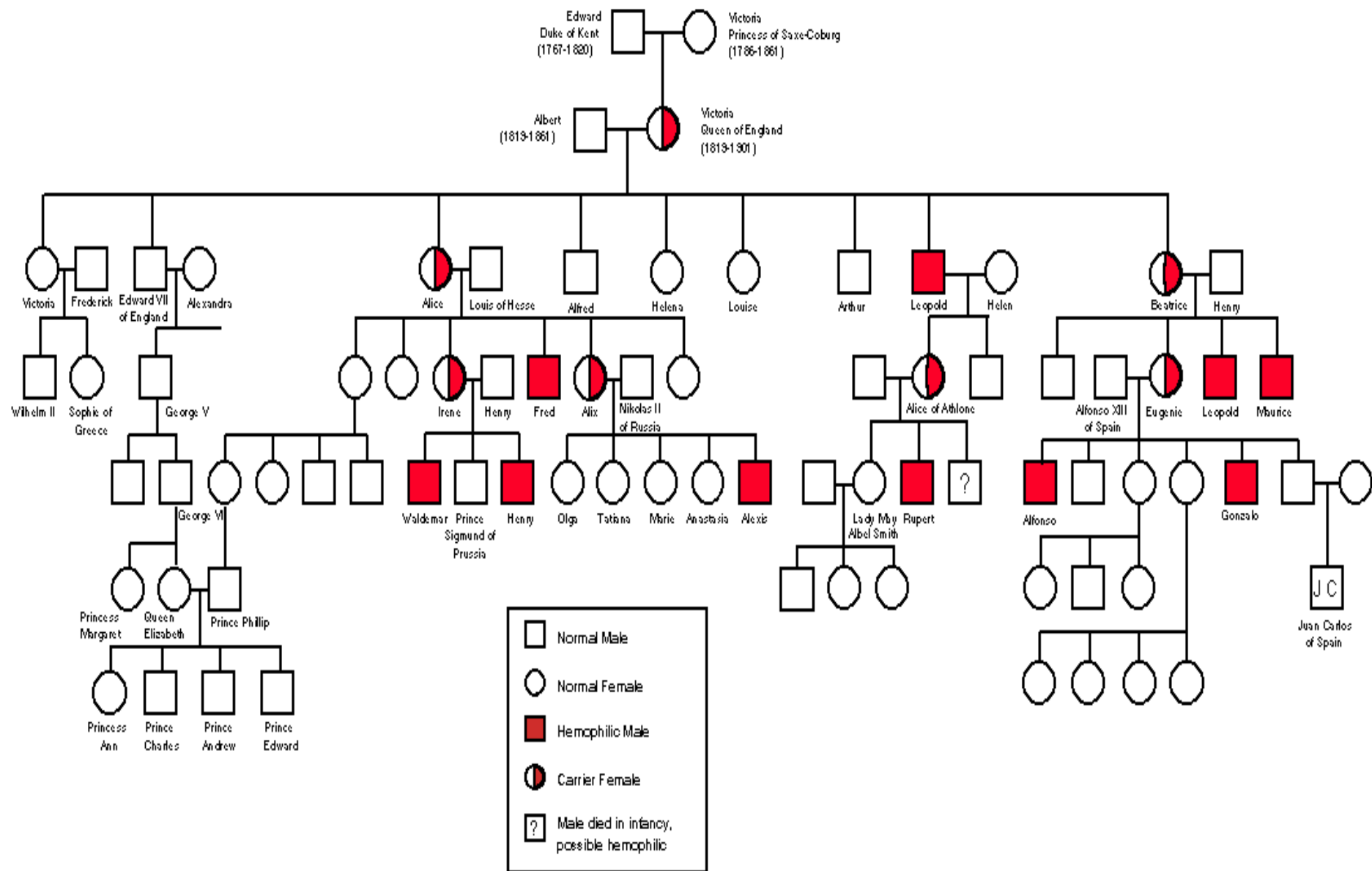


Common symptoms

- nosebleeds (epistaxis)
- easy bruising
- heavy or prolonged menstrual bleeding (menorrhagia)
- bleeding in the mouth, particularly after dental surgery or tooth extraction
- bleeding in the head (newborns)
- heavy bleeding at circumcision

Other reported symptoms

- bleeding in the gut (gastrointestinal bleeding)
- bleeding into joints (hemarthrosis)
- muscle bleeds



آزمایشهای انعقاد خون

- **B.T:** زمان خونریزی را نشان می دهد و با پاره کردن عروق پوست در نوک انگشت یا لاله گوش زمان خونریزی را ثبت می کنند. این زمان به عمق زخم بستگی دارد و در فقدان عوامل انعقادی و بخصوص پلاکتها زمان B.T افزایش می یابد.

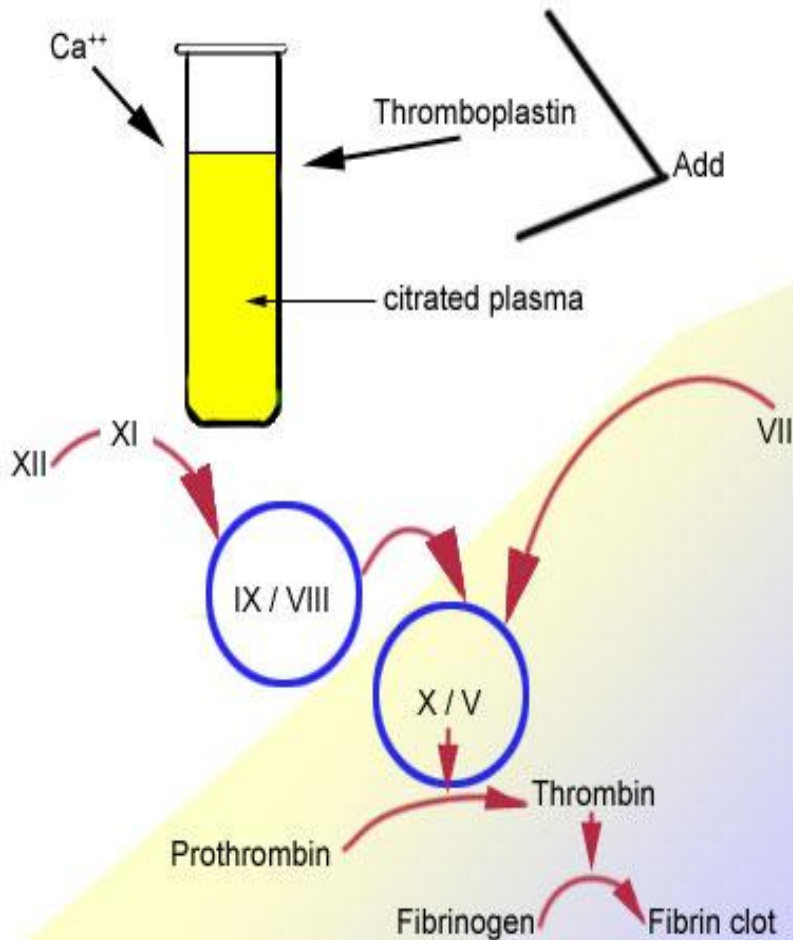
آزمایشهای انعقاد خون

- **C.T:** خون در یک لوله آزمایش ریخته می شود. هر ۳۰ ثانیه با خم کردن لوله از نظر لخته بررسی می شود. این آزمایش نیز تحت تاثیر عوامل مختلفی تأخیر می کند و زیاد قابل اعتماد نیست.

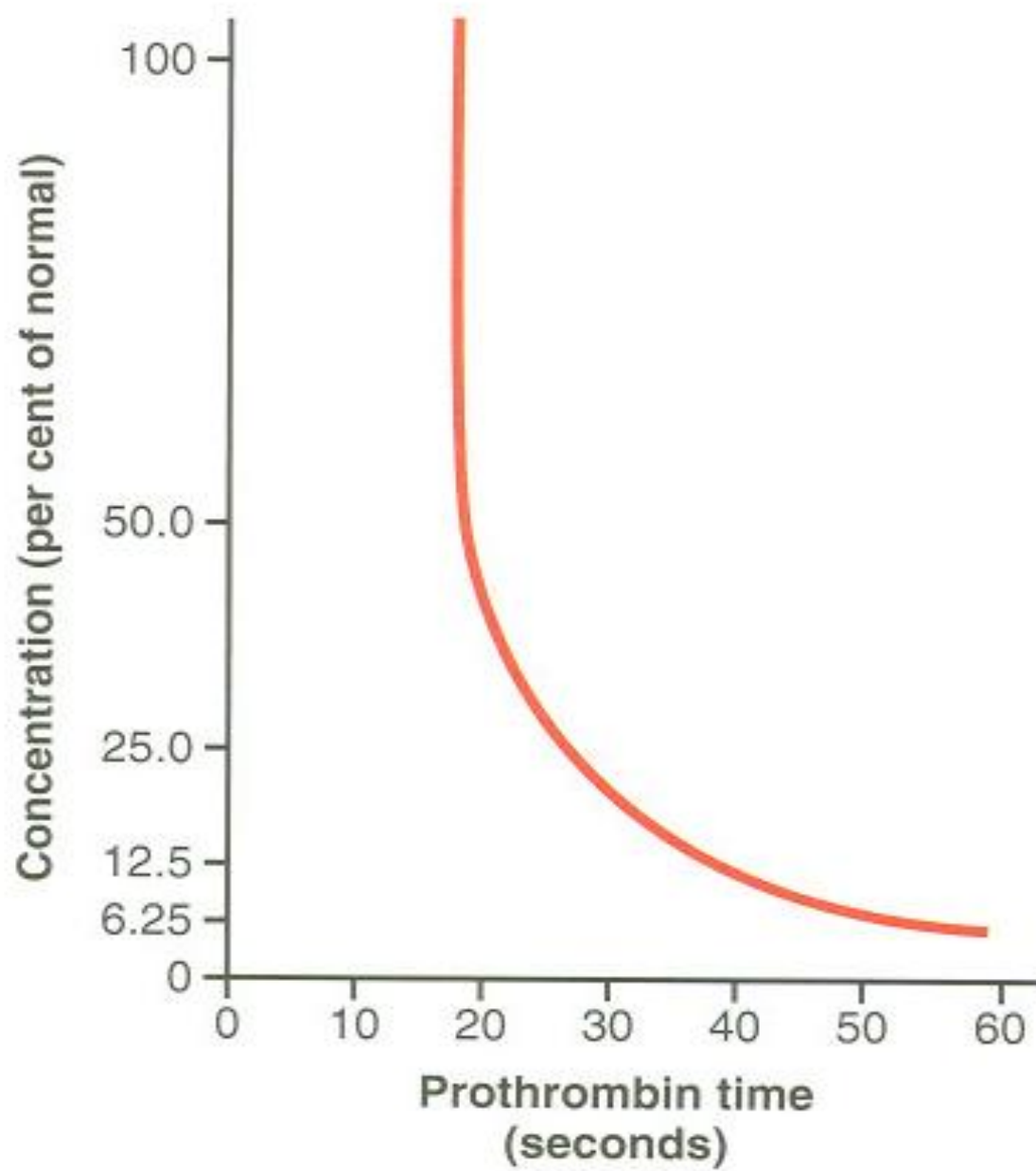
Prothrombin time test

The prothrombin test specifically evaluates the presence of factors VII, V, and X, prothrombin, and fibrinogen.

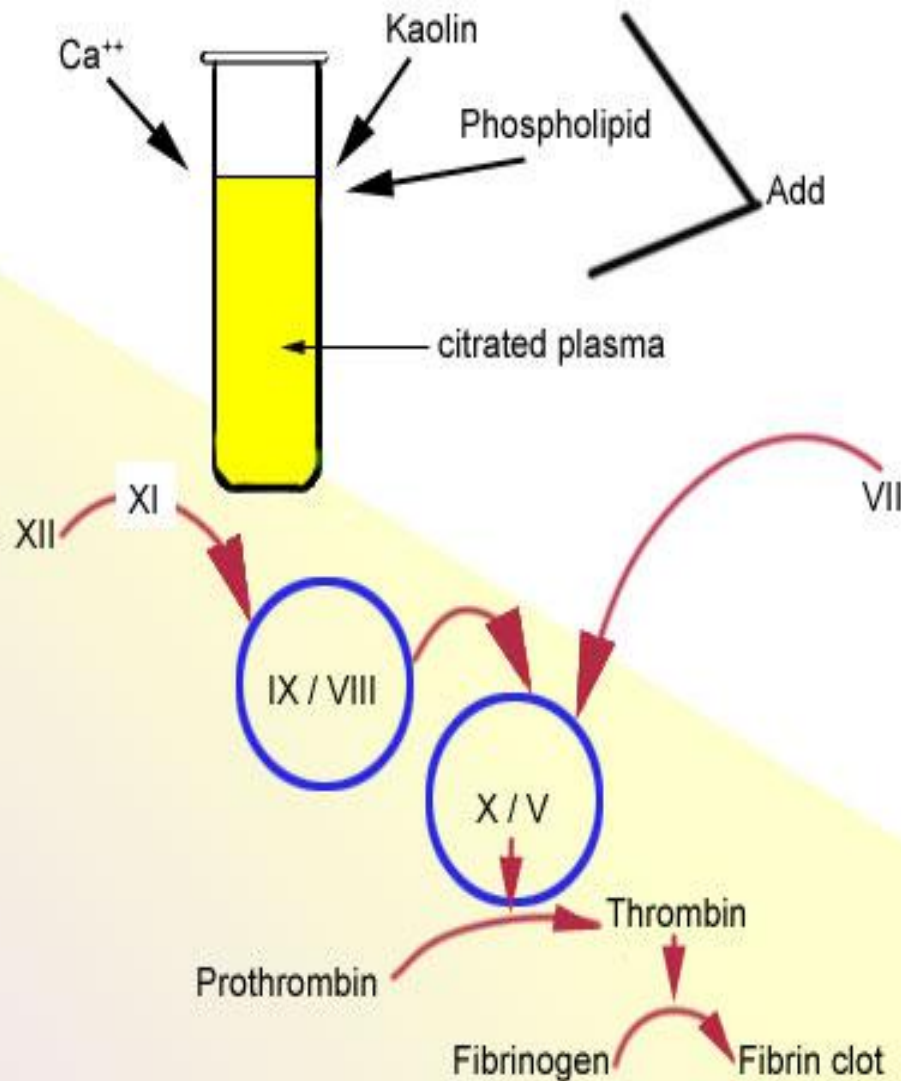
A prothrombin time within the 11 -15 second range



1. A prolonged prothrombin time indicates a deficiency in any of factors VII, X, V, prothrombin, or fibrinogen.
2. It may mean that the patient has a vitamin K deficiency (vitamin K is a co-factor in the synthesis of functional factors II (prothrombin), VII, IX and X)
3. or a liver disease (the liver is the site of synthesis of the plasma protein factors).
4. The prothrombin time of patients receiving a vitamin K-competing coumarin drug such as warfarin



Activated Partial Thromboplastin Time test



PTT measures the integrity of the intrinsic system (Factors XII, XI, VIII, IX) and common clotting pathways

Increased levels in a person with a bleeding disorder indicate a clotting factor may be missing or defective.

Liver disease decreases production of factors, increasing the PTT

The activated partial thromboplastin time (aPTT) is a test performed to investigate bleeding disorders and to monitor patients taking an anticoagulating drug such as heparin which inhibits factors X and thrombin, while activating anti-thrombin

The aPTT test uses blood which is decalcified to prevent clotting before the test begins.

The plasma is separated by centrifugation. (Ionized) Calcium and activating substances are added to the plasma to start the intrinsic pathway of the coagulation cascade.

The substances are: kaolin (hydrated aluminum silicate) and cephalin. Kaolin serves to activate the contact-dependent Factor XII, and cephalin substitutes for platelet phospholipids. The partial thromboplastin time is the time it takes for a clot to form, measured in seconds.

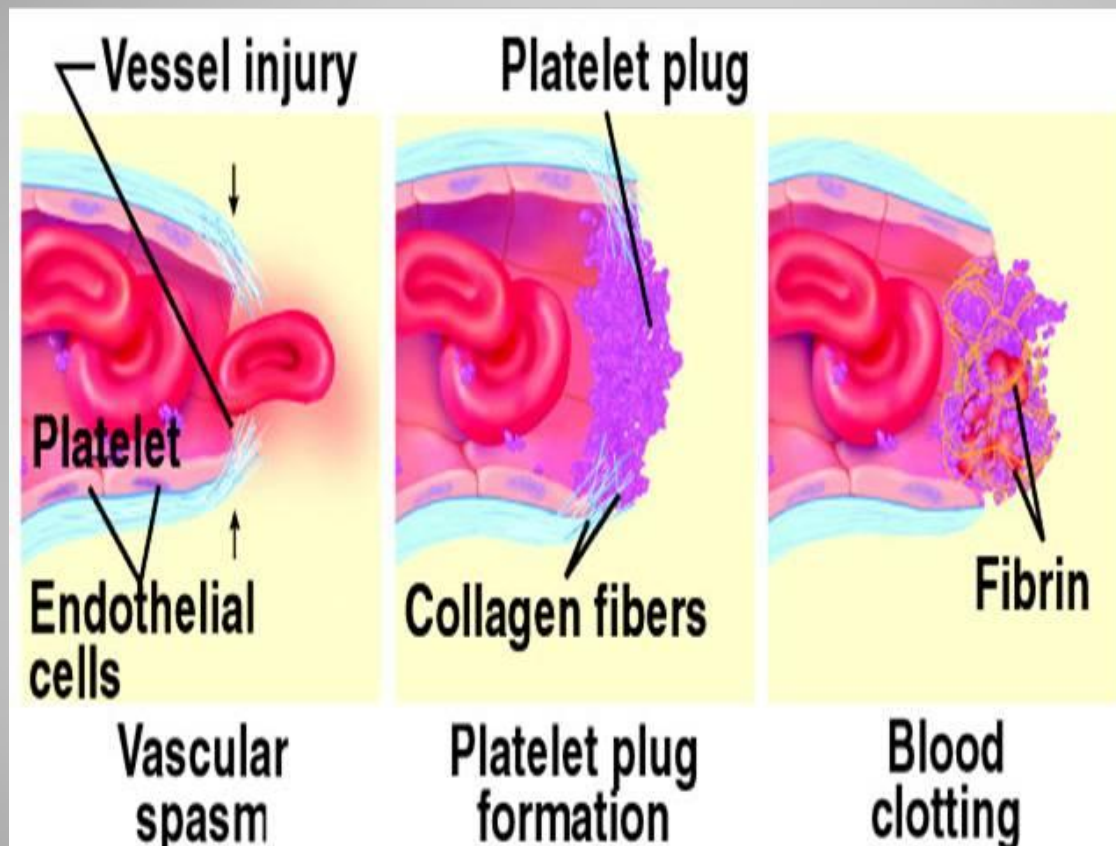
Normally, the sample will clot in 35 seconds

مقدار طبیعی آزمایش های خونشناسی

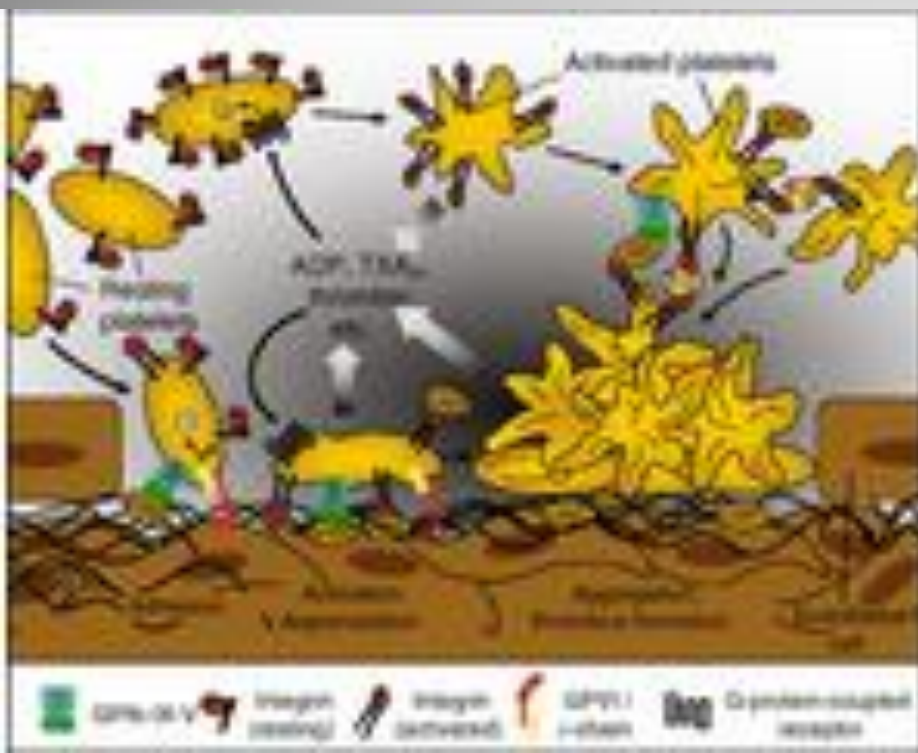
Normal Reference Range (Hematology Tests)

Hematology Tests	Normal Test	نوع آزمایش	مقدار طبیعی
Hematocrit (Hct)	40-51% (Male)	هماتوکریت	(مردان) 40-51 درصد
Hematocrit (Hct)	37-46% (Female)	هماتوکریت	(خانمها) 37 - 46 درصد
Hematocrit (Hct)	31-43% (Child)	هماتوکریت	(کودکان) 31-43 درصد
Hemoglobin (Hgb)	13.2-16.2 gm/dL (Male)	هموگلوبین	(مردان) 13.2-16.2 gm/dL
Hemoglobin (Hgb)	12.0-15.2 gm/dL (Female)	هموگلوبین	(خانمها) 12.0 - 15.2 gm/dL
Red Blood Cell Count (RBC)	4.3-6.2x10 ⁶ /μL (Male)	شمارش گویچه های قرمز خون	(مردان) 4.3 - 6.2x10 ⁶ عدد در میلی متر مکعب
Red Blood Cell Count (RBC)	3.8-5.5x10 ⁶ /μL (Female)	شمارش گویچه های قرمز خون	(خانمها) 3.8 - 5.5x10 ⁶ عدد در میلی متر مکعب
Red Blood Cell Count (RBC)	3.8-5.5x10 ⁶ /μL (Infant/Child)	شمارش گویچه های قرمز خون	(کودکان) 3.8 - 5.5x10 ⁶ عدد در میلی متر مکعب
White Blood Cell Count (WBC)	4.1-10.9x10 ³ /μL	شمارش گویچه های سفید خون	4.1-10.9x10 ³ عدد در میلی متر مکعب
Platelet Count (Plt)	140-450x10 ³ /μL	شمارش پلاکت های خون	140 - 450x10 ³ عدد در میلی متر مکعب
RBC Mean Cell Volume (MCV)	82-102 fL (Male)	میانگین حجم یک گویچه قرمز	(مردان) 82-102 بر حسب فمتولیت
RBC Mean Cell Volume (MCV)	78-101 fL (Female)	میانگین حجم یک گویچه قرمز	(خانمها) 78 - 101 بر حسب فمتولیت
Mean corpuscular hemoglobin(MCH)	27 - 31 Pg	درصد غلظت هموگلوبین در یک گویچه قرمز	27 - 31 پیکو گرم
Mean Cell Hemoglobin Concentration (MCHC)	31-35 gm/dL	میانگین هموگلوبین یک گویچه قرمز	31-35 میلی گرم در دسی لیتر
Red Cell Distribution Width (RDW)	11.5-14.5%	گستره تغییرات اندازه گویچه قرمز (آنیزوسیتوز)	11.5-14.5 درصد

Hemostasis is the homeostatic mechanism that prevents the loss of blood due to trauma or other damage to blood vessels. It is effective in small vessels, although larger vessels may require medical intervention to prevent serious damage or death. The three stages of homeostasis are vascular spasm, platelet plug formation and coagulation

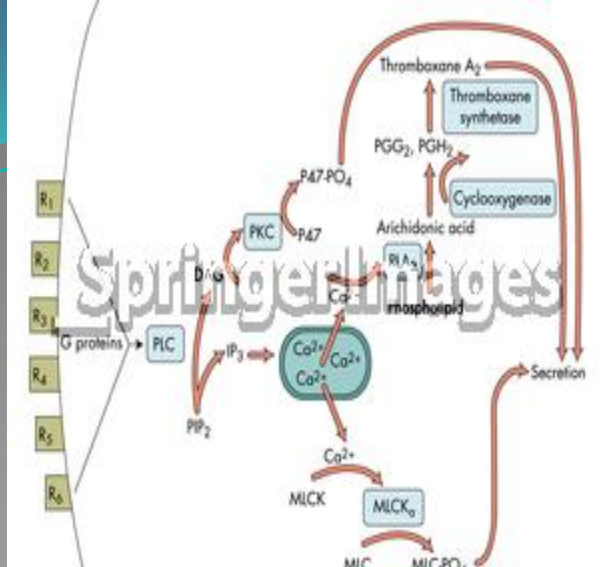


surface at an injured blood vessel. After an injury of the vascular endothelium, the processes of primary hemostasis (platelet activation) as well as of secondary hemostasis (fibrin formation via the coagulation cascade) are triggered by a variety of stimuli. Shown are only the mechanisms of primary hemostasis. Platelets adhere via their receptor GPIb-IX-V and GPVI mediated by von-Willebrand factor (vWf) or binding of extracellular matrix (especially collagen) to the subendothelium. Binding of collagen to GPVI initiates platelet activation resulting in integrin activation and the formation of a variety of diffusible mediators like ADP, thromboxane A_2 (TXA $_2$) as well as thrombin. These mediators initiate the second phase of platelet thrombus formation by recruiting platelets from the blood stream into a growing platelet aggregate. The crosslinking of platelets primarily involves the activated integrin $\alpha IIb\beta 3$ (GPIIb/IIIa) which can bind the bivalent ligands vWf and fibrinogen (Fb) resulting in the crosslinking of platelets.





Mechanisms of platelet activation, together with sites of drug action. Most platelet activators function directly or indirectly through G-protein-coupled receptors and induce several intracellular signalling pathways that eventually lead to secretion of granule contents, change of shape, inside-out activation of GPIIb/IIIa (integrin $\alpha\text{IIb}\beta 3$), the exposure of factor Va and subsequent formation of the prothrombinase complex which forms thrombin (factor IIa) as well as the activation of phospholipase A₂ (PLA₂). Activation of GPIIb/IIIa allows fibrinogen (Fb) or vWf to cross bridge adjacent platelets. The main pathway that leads to platelet activation involves the G_q/phospholipase C- β (PLC- β)-mediated formation of inositol 1,4,5 trisphosphate (IP₃) and diacyl glycerol (DAG). This in turn results in the release of Ca²⁺ from intracellular stores and the activation of protein kinase C (PKC) isoforms. Major inhibitors of platelet activation are the endothelium-derived mediators nitric oxide (NO) and prostacyclin (PGI₂). While NO via activation of guanylyl cyclase increases cGMP levels, PGI₂ via activation of a G_s-coupled receptor increases the levels of cAMP. Both cyclic nucleotides inhibit via different mechanisms signaling processes involved in platelet activation. Aspirin blocks the conversion of arachidonic acid (AA) to prostaglandin G₂ and H₂ (PGG₂/H₂) by irreversibly inhibiting cyclo-oxygenase-1 (COX-1). Active metabolites of thienopyridines block ADP (P2Y₁₂)-receptors on platelets and GPIIb/IIIa-blockers interfere with fibrinogen- and vWf-mediated platelet aggregation. TXA₂ stands for thromboxane A₂.



The biochemistry of platelet activation. Activation of the platelet generally occurs after an agonist binds to a specific surface receptor (R), triggering activation of membrane-bound GTP-binding proteins [038]. The G protein(s) activate phospholipase C (*PLC*), which subsequently hydrolyzes phosphatidyl inositol 4,5 -bisphosphate (PIP₂) to form diacylglycerol (*DAG*) and inositol 1,4,5-trisphosphate (IP₃). Diacylglycerol activates protein kinase C (*PKC*), providing a mechanism for protein phosphorylation (*ie*, phosphorylation of P47 contributes to the secretion of intracellular storage granule contents). IP₃ binds to receptors on the dense tubule system within the platelet to stimulate the release of intracellular calcium (Ca²⁺). Intracellular calcium subsequently stimulates the activation of a variety of enzymes including certain forms of protein kinase C as well as phospholipase A₂ (*PLA*₂), the enzyme responsible for release of arachidonic acid from the phospholipid membrane during the initiation of prostanoid synthesis. MLC—myosin light chain; MLCK—myosin light chain kinase; MLC-PO₄—phosphorylated MLC

Abnormal hemostasis.

much greater frequency when two of three components are stressed.

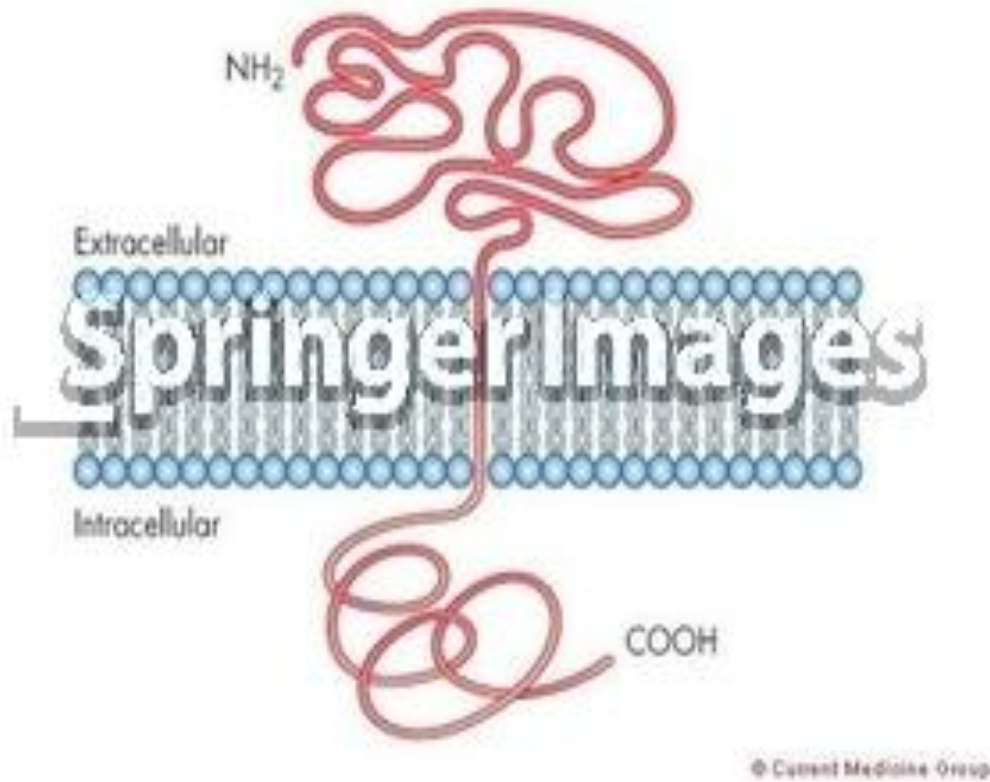
A variety of drugs cause thrombocytopenia, altered platelet function, or altered levels of coagulation factors

Systemic disorders can also result in decreased production of platelets, abnormal production of platelets, or increased destruction of platelets



The diagram illustrates the three components of hemostasis and their respective functions. It is presented as a list with arrows pointing from each component to its function. A large, semi-transparent 'Springer Images' watermark is overlaid on the text.

Blood vessels	→	vasoconstriction
Platelets	→	platelet adhesion
Soluble factors	→	fibrin formation



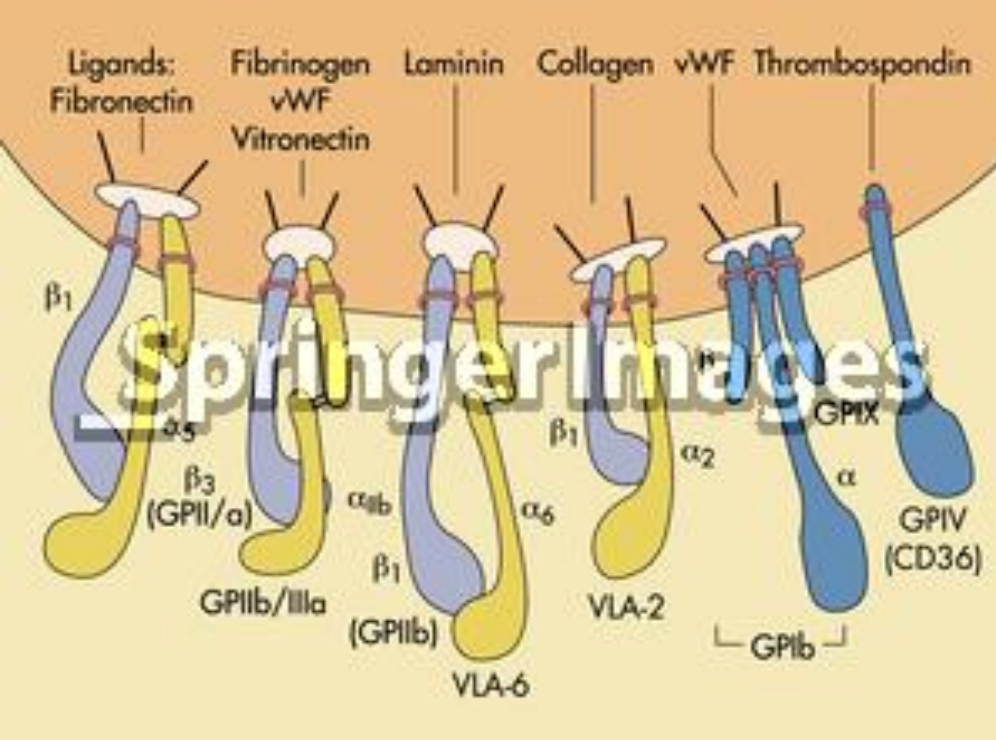
Structure of tissue factor.

Tissue factor is an integral membrane lipoprotein with intracellular, transmembrane, and extracellular domains

Under normal conditions, tissue factor is not expressed by tissues in contact with the plasma. However, vascular endothelial cells and monocytes may be induced to **express tissue factor by inflammatory mediators such as thrombin and endotoxin.** tissue factor and the extrinsic pathway of coagulation are the primary mediators of in vivo coagulation

The intrinsic pathway of coagulation appears to amplify and propagate the coagulation process after initiation by tissue factor

Platelet surface receptors.



The platelet surface contains a variety of glycoprotein receptors, each of which binds a distinctive set of substrate ligands. Each receptor subtype varies in number from a few hundred to several hundred thousand receptor sites per platelet. These receptors are essential for normal platelet function.

For example, **Bernard-Soulier syndrome** is an inherited bleeding disorder resulting from a deficiency of the glycoprotein (GP) Ib-IX receptor.

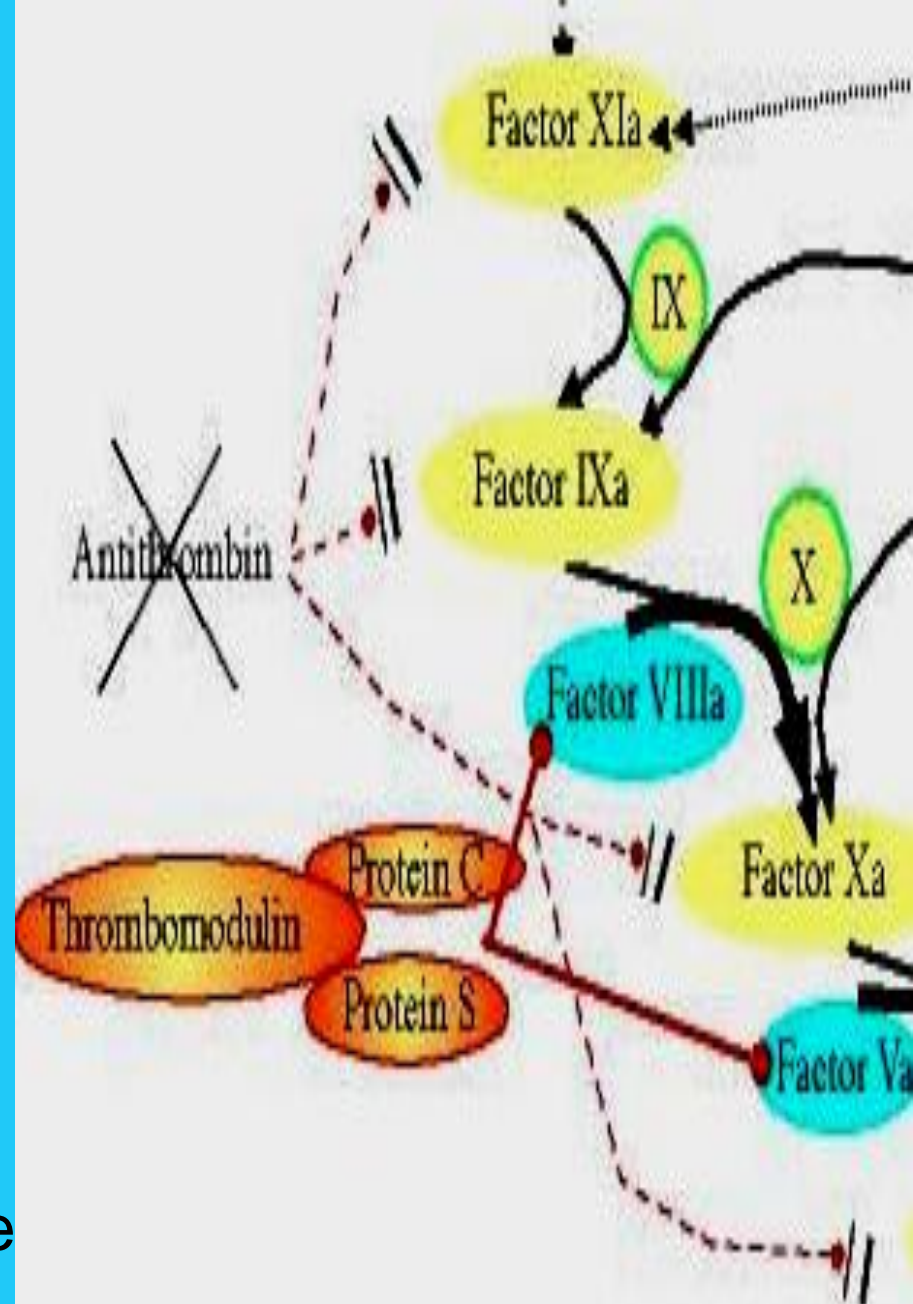
The GPIb-IX receptor allows the platelet to bind to subendothelial-associated **von Willebrand factor**, an essential step in platelet adhesion.

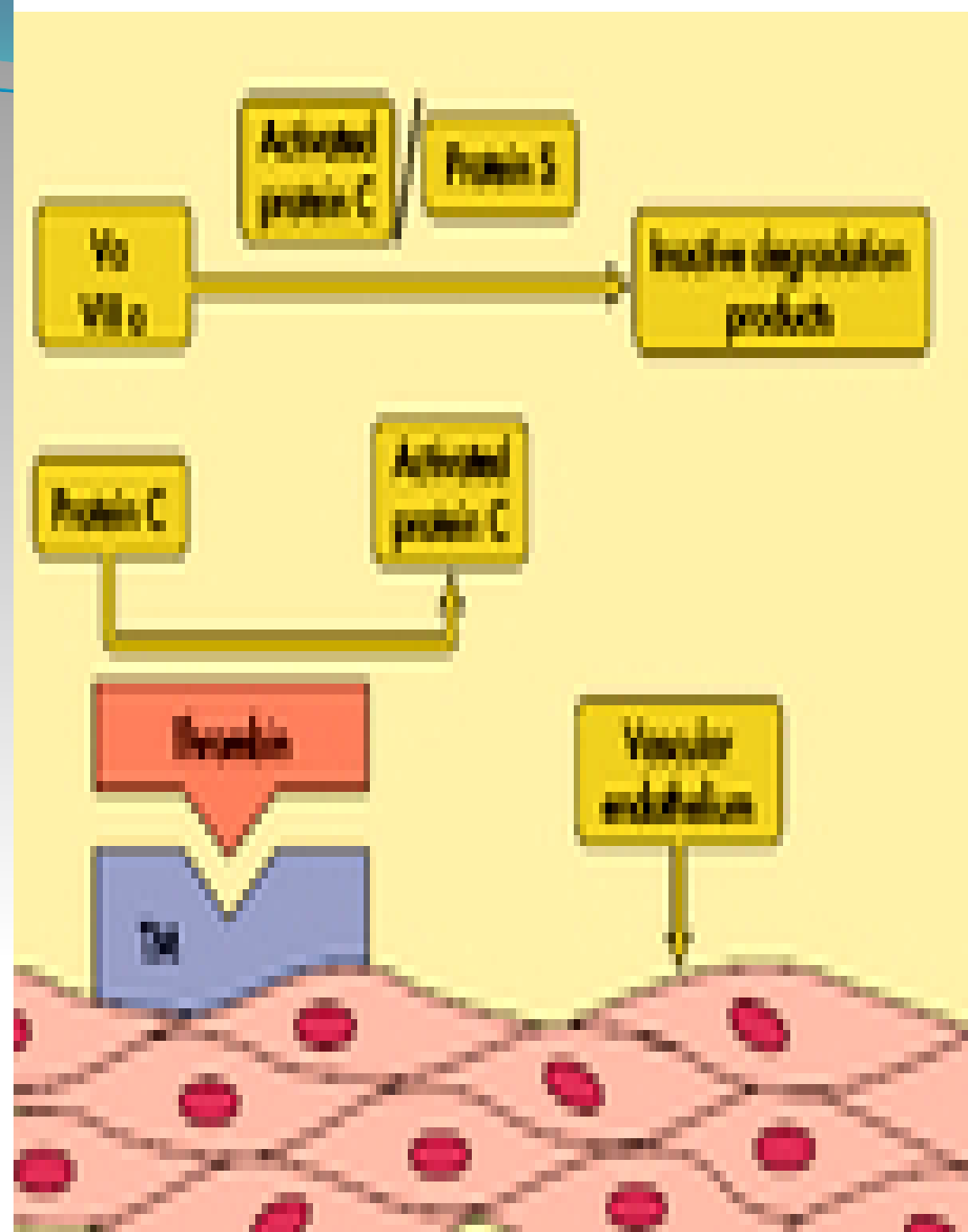
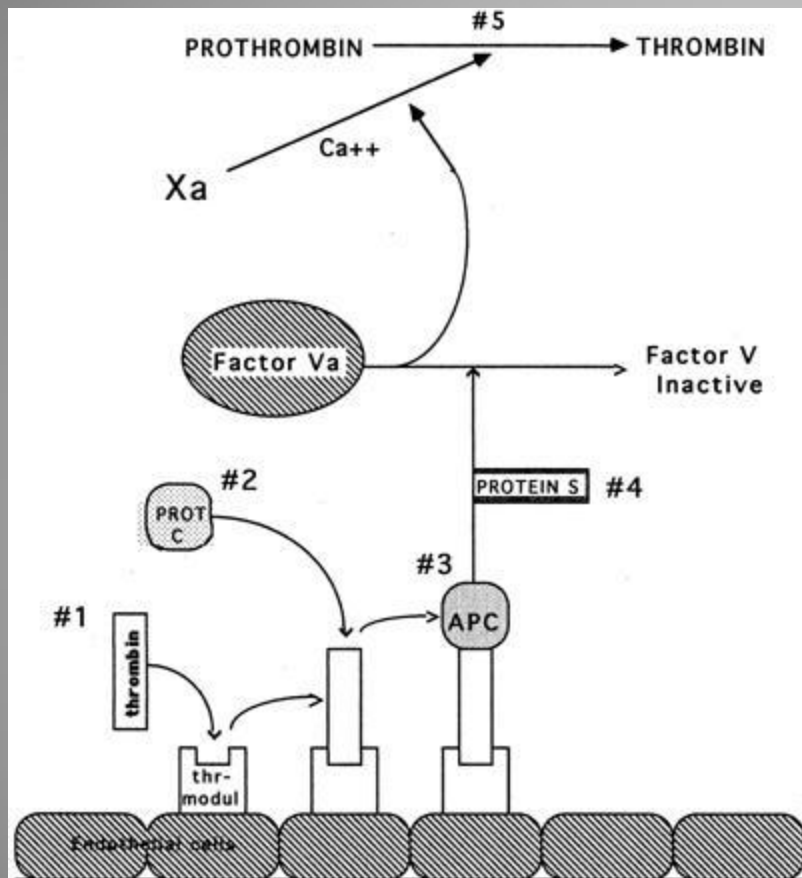
CD—cluster of differentiation; VLA—very late antigen.

Mechanism of action of the thrombomodulin–protein C anticoagulant system.

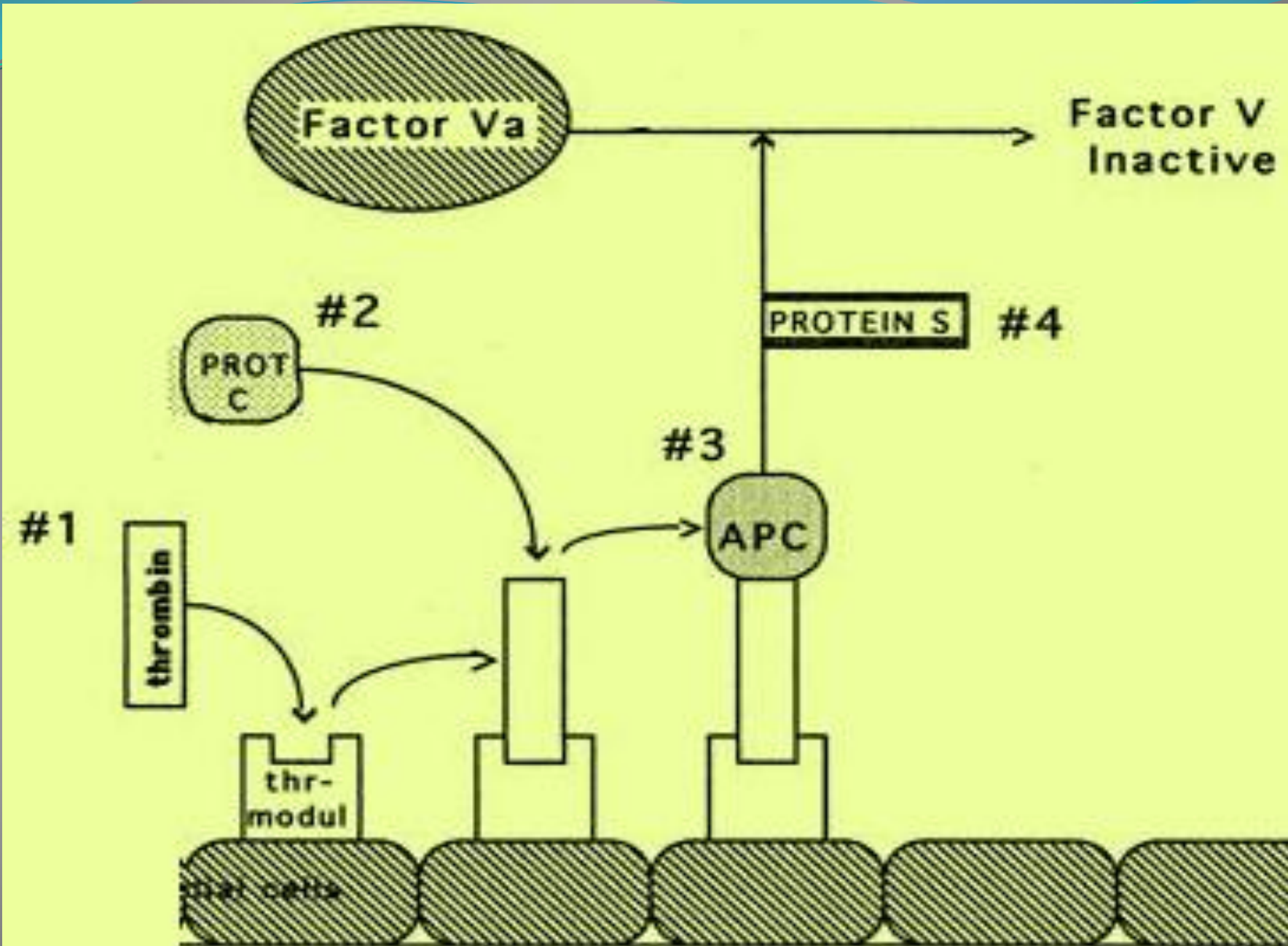
Each endothelial cell contains as many as **100,000 TM receptors**, which are capable of binding and permanently inactivating thrombin

In addition, the thrombomodulin–thrombin complex activates protein C, an anticoagulant protein with the ability to inactivate cofactors **Va** and **VIIIa** by proteolysis





Mechanism of action of the thrombomodulin (TM)-protein C anticoagulant system



Mechanism of action of antithrombin III.

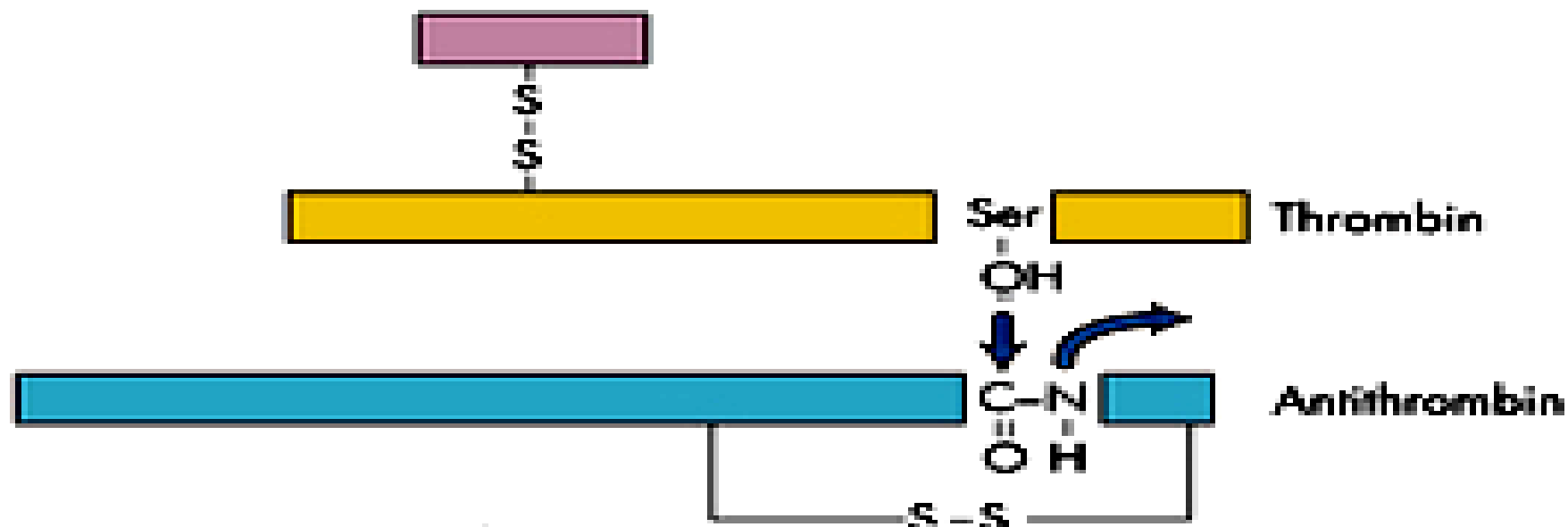
a plasma serine protease inhibitor (serpin), provides a major mechanism for the elimination of thrombin and other activated coagulation factors from plasma

Antithrombin III forms an irreversible covalent bond with the serine (*ser*) active site of target proteases (factors IIa, IXa, Xa, XIa, and XIIa).

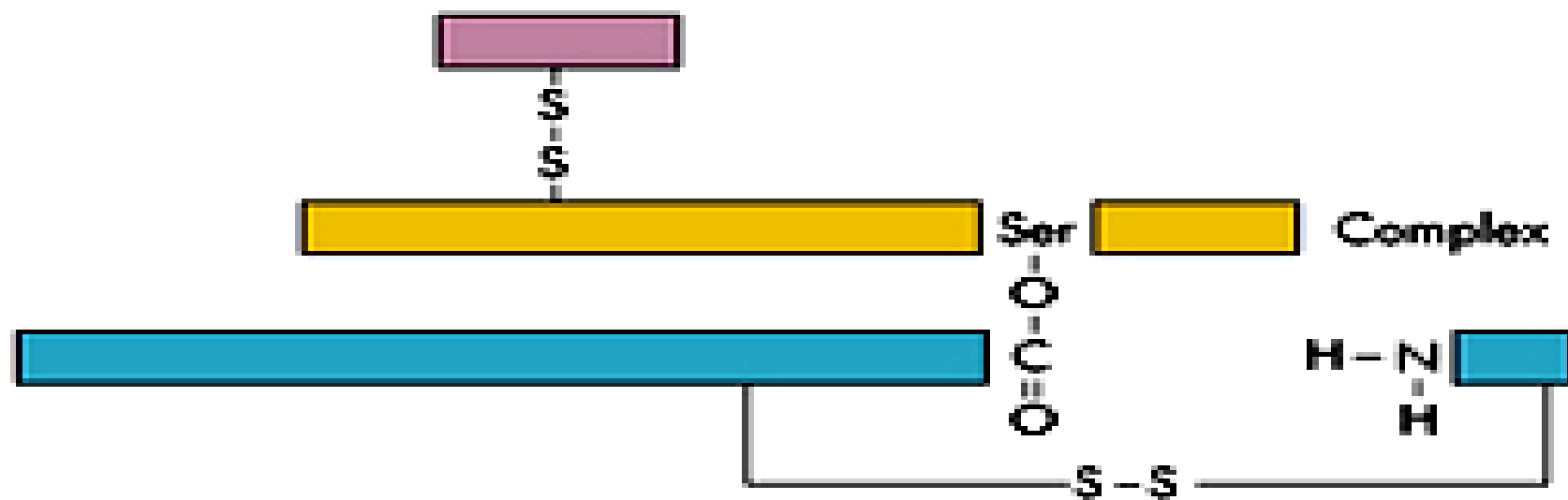
The inactive antithrombin III–protease complex is subsequently cleared from the circulation.

Under normal conditions the interaction between antithrombin III and a target protease is relatively slow; however, in the presence of heparin, this reaction is greatly accelerated

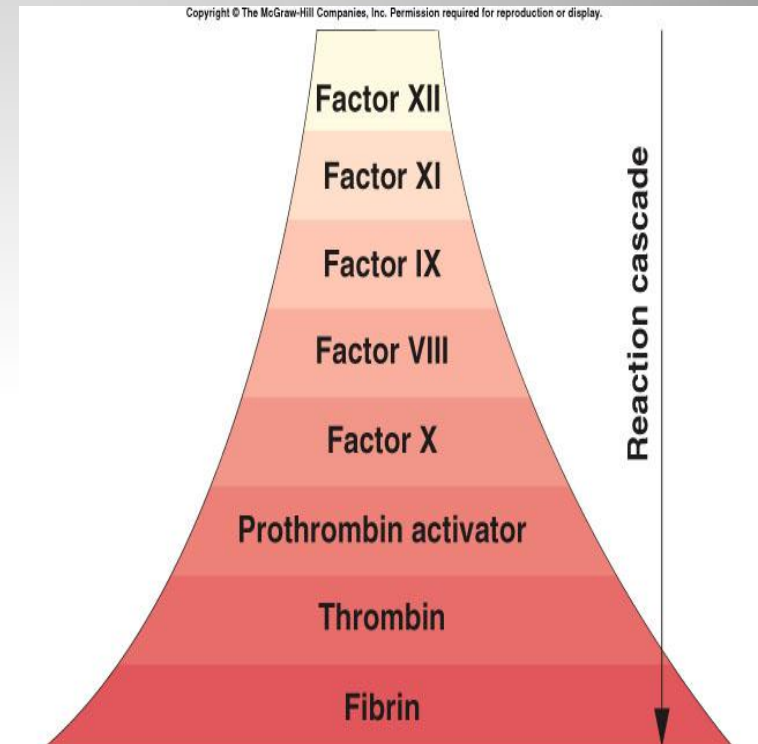
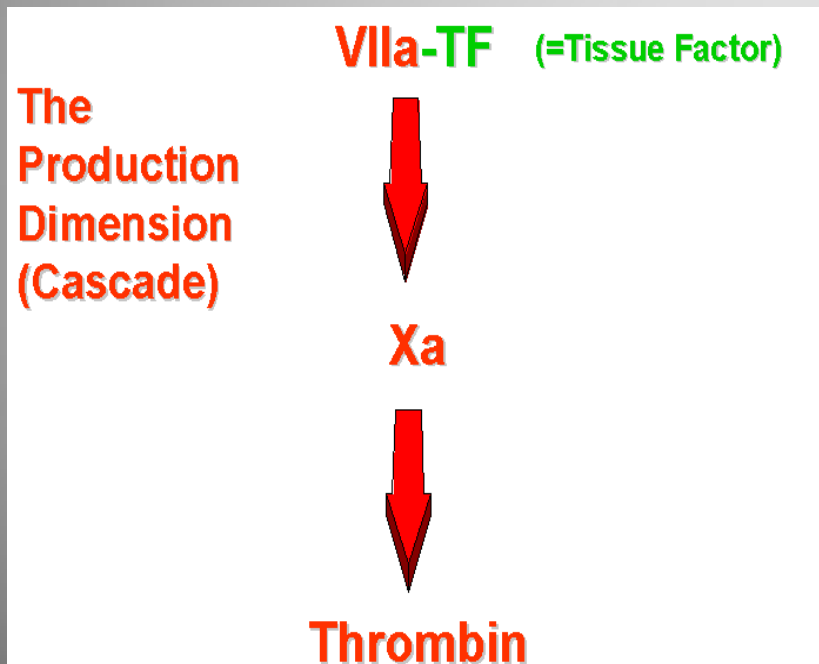




Springer Images



Coagulation starts when a vessel is wounded. A vessel is wrapped in a layer that is full of cells containing Tissue Factor (TF). After injury this TF is exposed to blood, it binds with factor VIIa to form the first enzyme: TF:VIIa. This activates factor X to Xa, which in turn forms thrombin

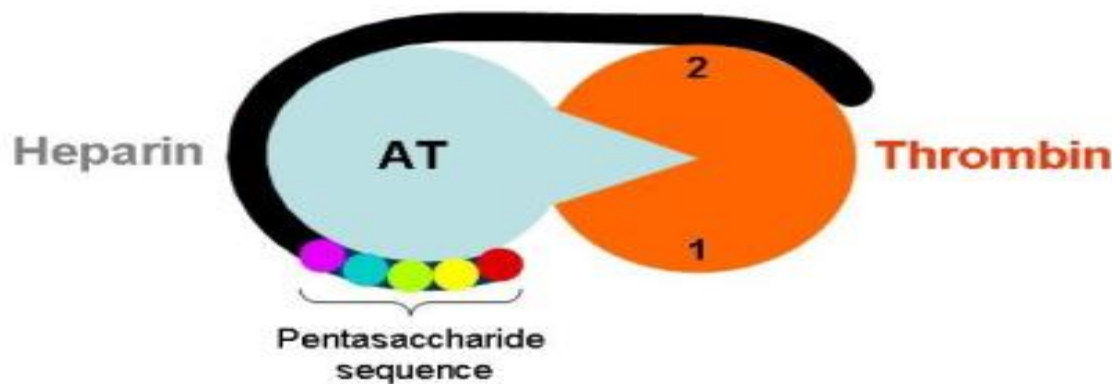


Mechanism of action: heparin binds to antithrombin
>>induces a conformational change in AT III >>resulting
in 1000x greater binding affinity to clotting factor
proteases

AT III forms a complex with the clotting factor thus
inhibiting the factor from participating in the
coagulation cascade

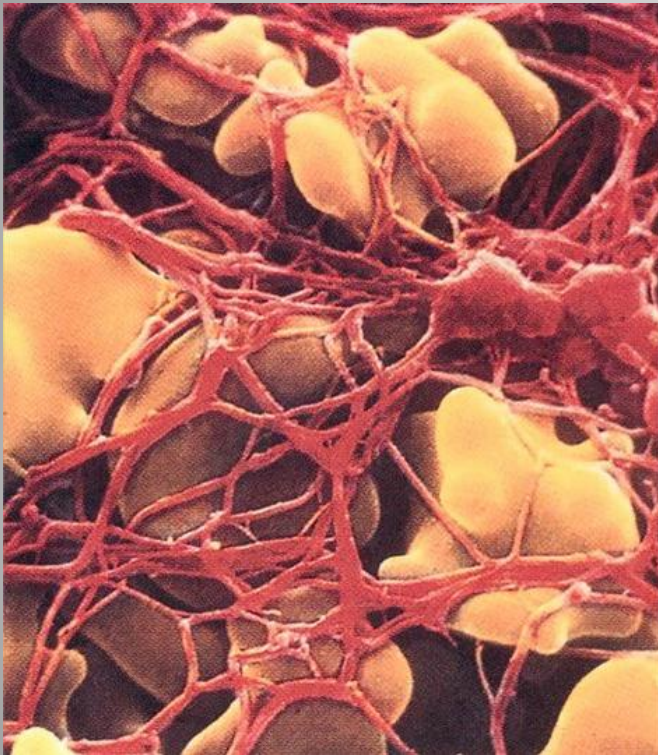
Heparin: mode of action

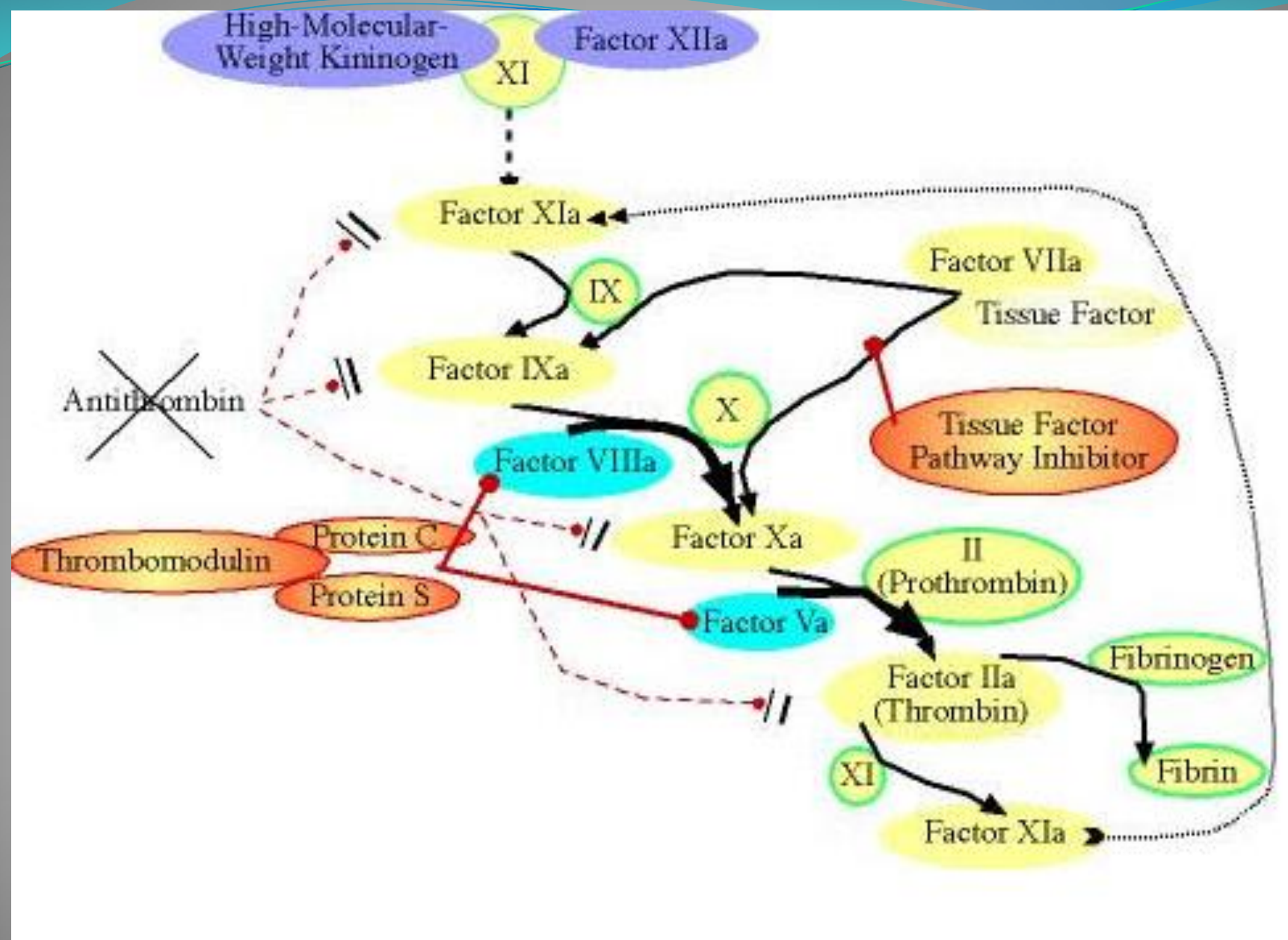
Indirect effect on thrombin via AT. Acts like a catalyst in an enzymatic reaction.



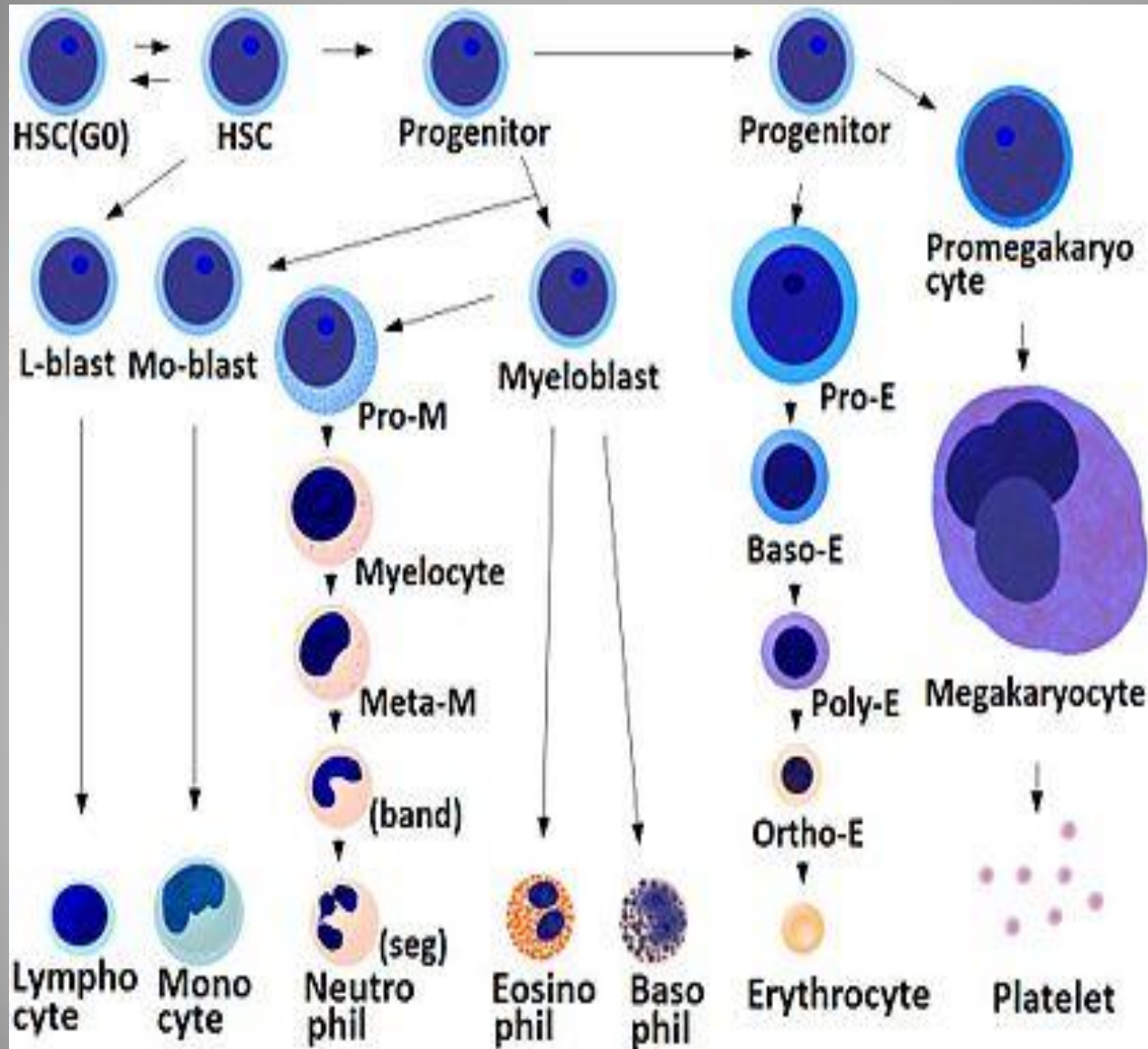
Prevention of Inappropriate Coagulation

For coagulation to be effective it must be rapid and accurate. Inappropriate coagulation can result in blood clots, strokes or heart attacks. Several mechanisms prevent inappropriate blood clot formation



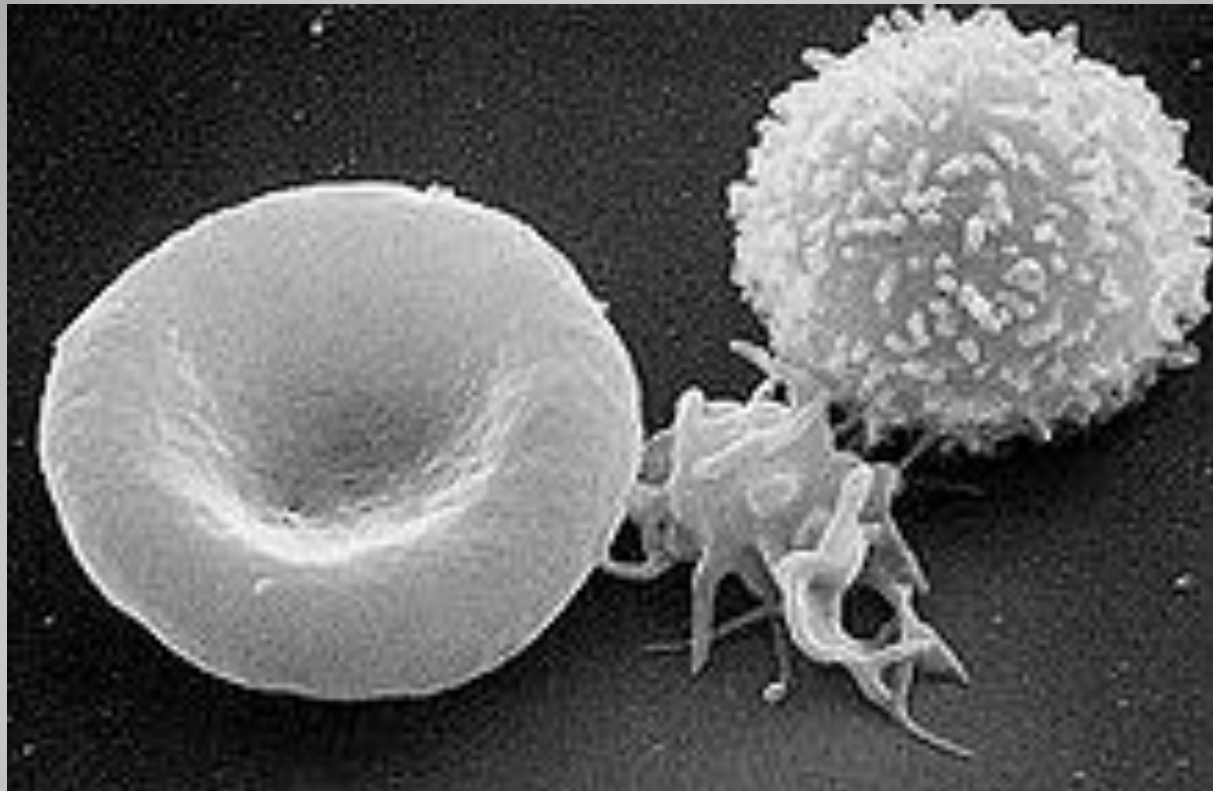


Platelets formation (thrombopoiesis) in bone marrow, by budding off from megakaryocytes



Each megakaryocyte produces between 5,000 and 10,000 platelets

Scanning electron micrograph of blood cells. From left to right: human erythrocyte, activated **thrombocyte** (platelet), leukocyte



platelet aggregation receptors are

1- glycoprotein IIb/IIIa (**gpIIb/IIIa**); this is a calcium-dependent receptor for fibrinogen, fibronectin, vitronectin, thrombospondin, and von Willebrand factor (vWF).

2- Other receptors for vWF include: **GPIb-V-IX complex**

3- glycoprotein (**GP Ia**), GPVI (to the collagen)

Wound repair

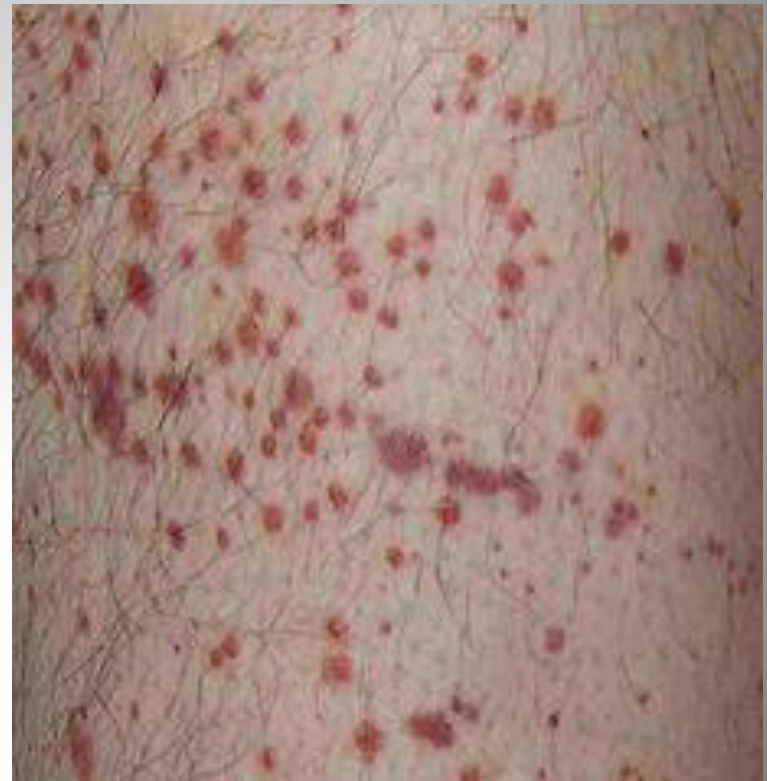
The blood clot is only a temporary solution to stop bleeding; vessel repair is therefore needed. The aggregated platelets help this process by secreting chemicals that promote the invasion of fibroblasts from surrounding connective tissue into the wounded area to completely heal the wound or form a scar.

The obstructing clot is slowly dissolved by the fibrinolytic enzyme, plasmin, and the platelets are cleared by phagocytosis.

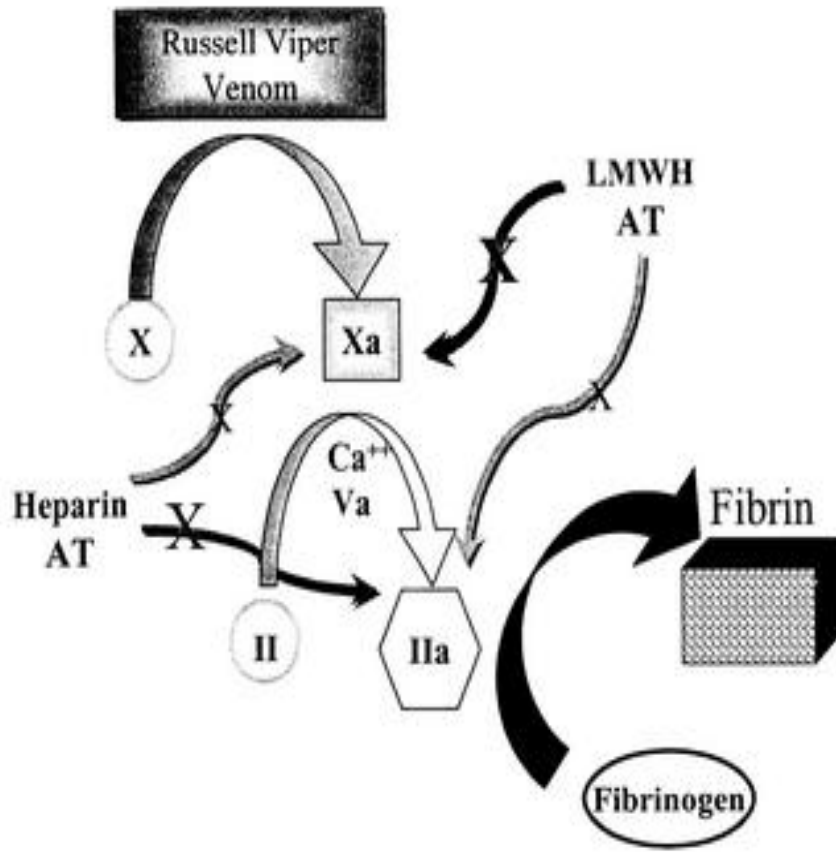
Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) is the condition of having a low platelet count (thrombocytopenia) of no known cause (idiopathic).

As most causes appear to be related to antibodies against platelets= is also known as **immune thrombocytopenic purpura**.

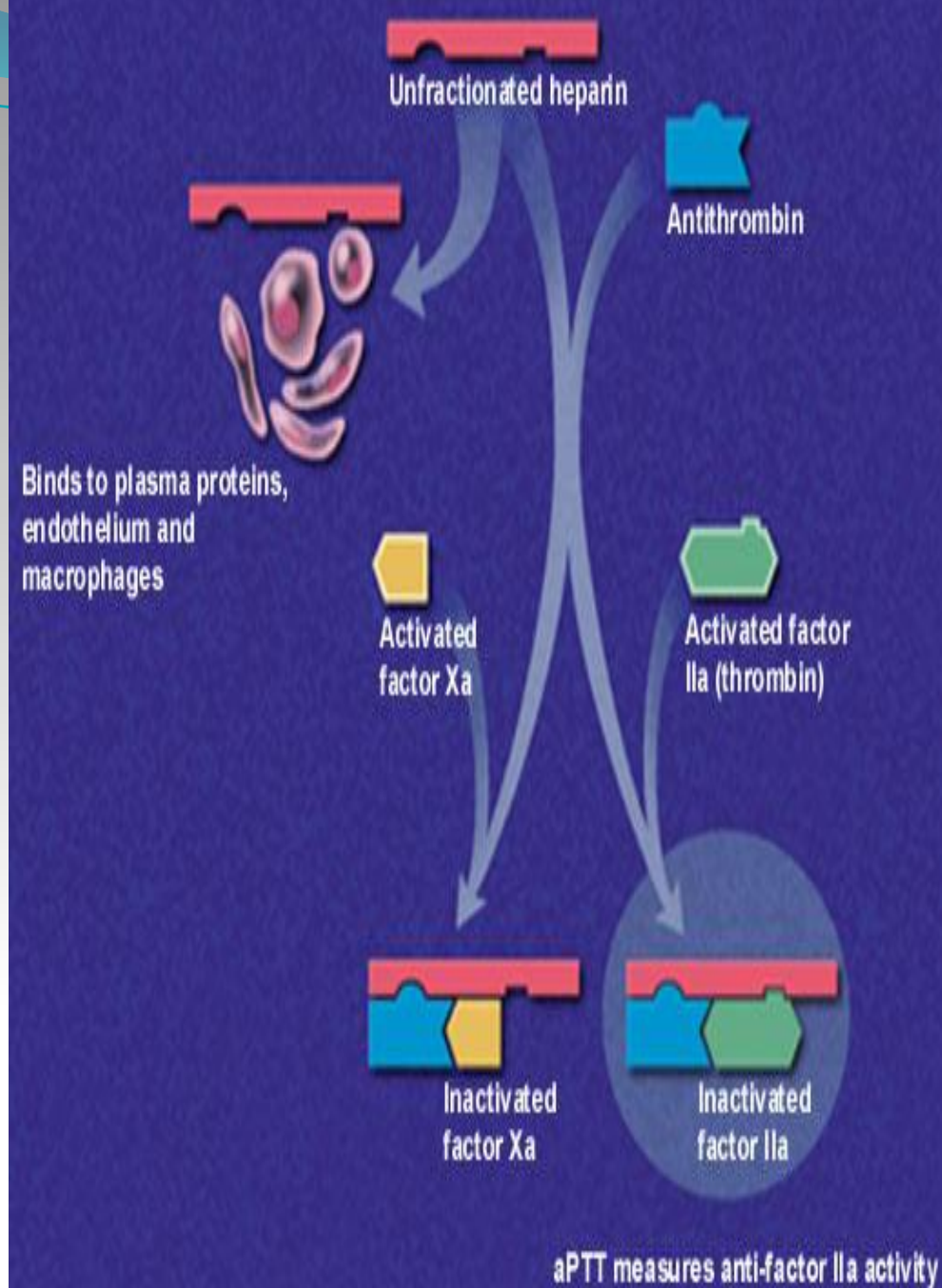
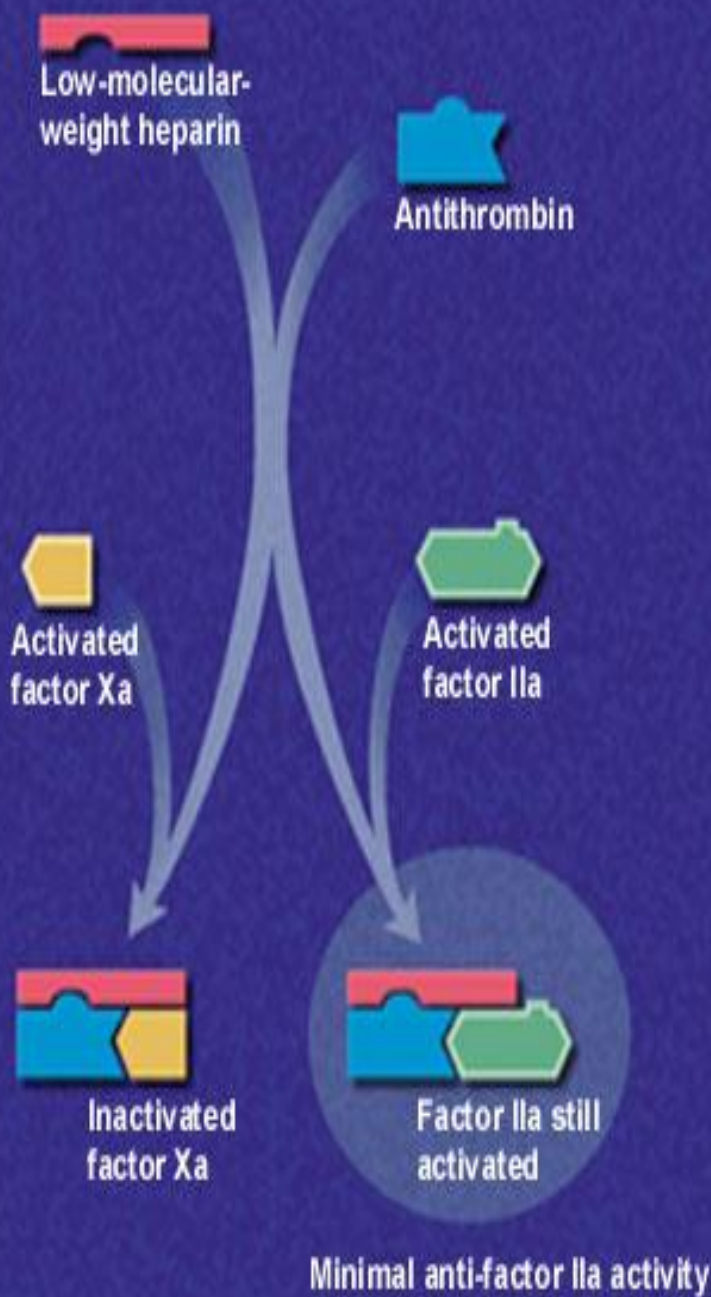
Often ITP is asymptomatic, however a very low platelet count can lead to visible symptoms, such as purpura (bruises), or more seriously, bleeding diathesis.



Antithrombotic Therapy



recommend the use of either the low molecular weight heparins (LMWH) or unfractionated heparin (UFH) for the prevention of venous thromboembolism



Group 1: heparin, warfarin, clopidogrel, TPA



TPA in Pulmonary embolism

-Long acting ?

-Fast acting ?

Not acting ?

Streptokinase* infusion

-Slow acting but

-Definitely acting *

*Streptokinase can be given as 1000000 units

www.drugs.com

ACUTE CORONARY SYNDROME

Reduced blood supply to a portion of myocardium caused by unstable angina, non-ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI), and ST-elevation myocardial infarction (STEMI).

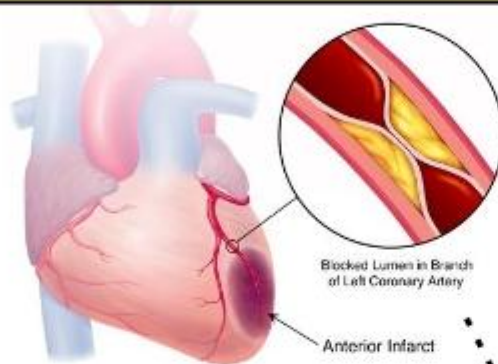
Dx: Initially based on history, risk factors, and ECG findings.

Risk Factors: Male gender, diabetes mellitus (DM), smoking Hx, HTN, Age (40-70yo), hypercholesterolemia, hyperlipidemia, prior CVA (these pts constitute 7.5% of pts with ACS), inherited metabolic disorders, methamphetamine use, occupational stress, connective tissue disease

STEMI

ST-elevation myocardial infarction
Type of massive heart attack caused by the sudden, 100% blockage of an artery to the heart muscle.

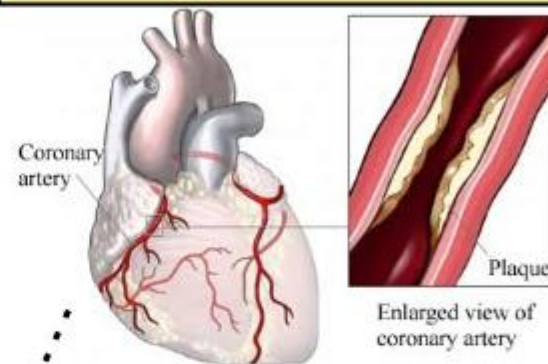
Tx: Angioplasty, a balloon-like catheter (stent) is inserted and inflated to restore blood flow.
Complication: Increased risk for coronary thrombus occluding the infarct artery.



NonSTEMI

non-ST-elevation myocardial infarction

Dx: If initial ECG does not show a STEMI, blood test shows cardiac enzymes (mainly troponin) to diagnose heart damage from a partially or "transiently" blocked coronary artery.

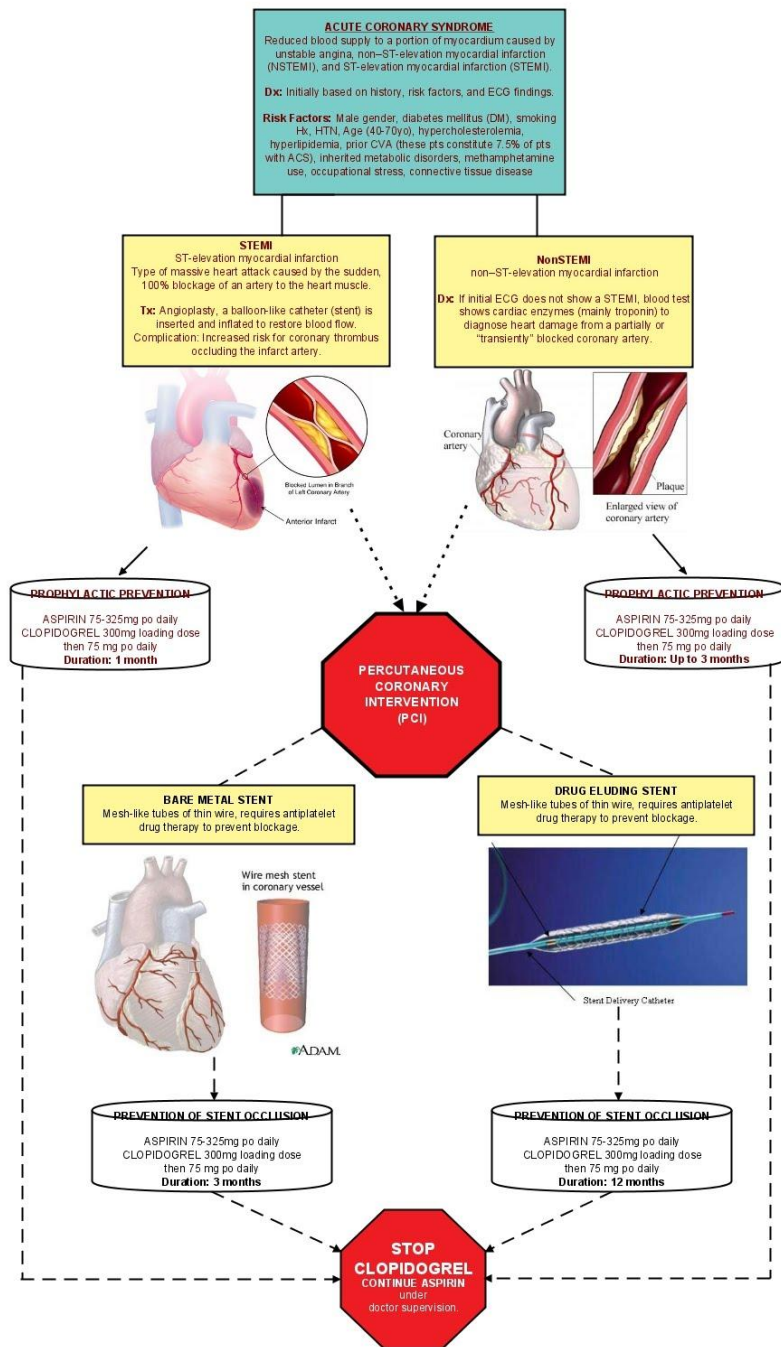


PROPHYLACTIC PREVENTION

ASPIRIN 75-325mg po daily
CLOPIDOGREL 300mg loading dose

PROPHYLACTIC PREVENTION

ASPIRIN 75-325mg po daily
CLOPIDOGREL 300mg loading dose



Thrombolysis ! Bolus vs Infusion

Which is better ? Answer is not as simple we think



THROMBOSIS

Activated Factor VII (+)

Tissue Factor

TFPI

Prothrombin

Thrombin

(-) Thrombin inhibitors

Prot C

APC

(-)

Antithrombin III

Heparin

Fibrinogen

Fibrin

Thrombomodulin

Endothelium

FIBRINOLYSIS

Plasminogen

PAI-1

Plasmin

TPA

Streptokinase

Urokinase

Defibrino-
peptide

Aminocaproic Acid

Tranexamine

Aprotinin

